Flavazol,
ein neuer Heterocyclus aus Zuckern

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
GENEHMIGT VON DER
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT
DER FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

von

Gabriel-Arthur Melkonian-Melkonoff

aus Rostow/Don (Rußland).

Tag der Promotion: 28. 11. 1941

Tag der mündlichen Prüfung: 26. 3. 1941

Berlin 1941

Ludwig König, Hamburg 23, Wandsbeckerchaussee 66

N 54

Referenten:

Professor Dr. Ohle

Professor Dr. Leuchs

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern

Es ist mir eine angenehme Pflicht und ein Bedürfnis, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Ohle, auch an dieser Stelle meinen aufrichtigen Dank auszusprechen für seine stete Teilnahme an meiner Ausbildung.

Gabriel-Arthur Melkonian-Melkonoff

Berlin 1941.

Inhaltsübersicht

Seite

A. Einführung 7

B. Theoretischer Teil

I. Aufklärung der Konstitution des 1-Phenyl-3-(*d*-erythro-trioxy-propyl)-flavazols (Seitenkette) . . . 13

II. Synthese des 1-Phenyl-flavazols 29

III. Reaktionsmechanismus der „Flavazol"-Bildung . . 39

C. Zusammenfassung 49

D. Experimenteller Teil

I. Versuche zum Konstitutionsbeweis 52

II. Versuche zur Synthese 70

III. Versuche zum Reaktionsmechanismus 84

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550802_0125

A. Einführung

Die schnelle und erfolgreiche Entwicklung der Zuckerchemie gegen Ende des vorigen und Anfang dieses Jahrhunderts verdankt überaus viel der Tätigkeit Emil Fischers und seiner Schule. Eine seiner fruchtbarsten Taten war die Entdeckung des Phenylhydrazins und seine Anwendung auf Zucker, womit die Reihe der klassischen Untersuchungen von E. Fischer über Kohlehydrate eröffnet wurde. Die Aldosen und Ketosen liefern bekanntlich dabei zwei Reihen von Phenylhydrazinderivaten. Unter milden, äquimolekularen Bedingungen Phenylhydrazone, die 1887 entdeckt wurden, bei Anwesenheit von Essigsäure und bei einem Ueberschuß von Phenylhydrazin die sogen. Osazone, die 1884 entdeckt wurden.[1]) Beide Arten von Verbindungen eignen sich wegen ihrer geringeren Löslichkeiten und bedeutenden Kristallisationstendenz gut zur Charakterisierung der in Wasser sehr leicht löslichen und verhältnismäßig schlecht kristallisierenden Zucker. Namentlich die Bedeutung der Osazone kann nicht überschätzt werden; denn durch Vergleich der Osazone ist man in der Lage, Schlüsse in Bezug auf die Konfiguration zu ziehen. Verschiedene Aldosen bezw. Aldose und Ketose, welche gleiche Osazone geben, unterscheiden sich nur an den Kohlenstoffen C_1 und C_2. Der Reaktionsmechanismus der Osazonbildung, bei dem bekanntlich 2 Mol. Phenylhydrazin mit dem Zucker reagieren, während ein drittes reduktiv gespalten wird, wurde schon rechtzeitig erkannt, und es gelang auch die Isolierung der Spaltstücke Anilin und Ammoniak durchzuführen, ohne allerdings eine befriedigende Erklärung hierfür zu finden. Eine Tatsache erschien immer wieder als schwerverständlich, warum ein so mildes Mittel wie Phenylhydrazin, das bekanntlich selbst ein starkes Reduktionsmittel ist und gegen Stoffe wie Titanchlorid fast indifferent ist, die dem Hydrazon benachbarte sekundäre H-C-OH Gruppe zu oxydieren vermag. Diesem Umstand kommt von allen Osazontheorien wohl die letzte von Fr. Weygand[2]) am nächsten, die sich dabei der Amadori-Umlagerung bedient. (Die Umlagerung von N-Glykosiden in Isoglucosamine bei Anwesenheit von Säure).

Bei der Einwirkung von Verbindungen, die zwei primäre Aminogruppen am gleichen Molekül tragen, sollte man prinzipiell ähnliche Reaktionsabläufe erwarten, ja die Reaktion versprach noch in anderer Hinsicht interessant zu werden, als hierbei die Möglichkeit vorhanden war zu heterocyclischen Ringschlüssen zu gelangen. Tatsächlich konnten auch

[1]) E. Fischer B. 17. 579 (1884); B. 20. 821 (1887).
[2]) B. 73. 1284 (1940).

Griess und Harrow[3]) bei der Einwirkung von *o*-Phenylendiamin auf Zuckerarten zwei heterocyclische Systeme, nämlich vor allen Dingen das Chinoxalinringsystem (I) (aus Glucose, Fruktose) und das Benzimidazolsystem (II) (aus Arabinose) [3]) bekommen. Die hierbei auftretende Dehydrierung läßt sich auch diesmal auf die bereits erwähnte Amadori-Umlagerung zurückführen.[4]) Allerdings waren die Ausbeuten bei dem Griess'schen Verfahren sehr schlecht und konnten erst in jüngster Zeit verbessert werden. Fußend auf der Tatsache, daß Glucoson nach E. Fischer[5]) sehr glatt Tetraoxybutylchinoxalin (I) lieferte, andererseits die Chinoxalinbildung aus *o*-Phenylendamin + Hexose mit Dehydrierung verbunden ist, haben H. Ohle und M. Hielscher[6]) das Griess'sche Verfahren in der Weise modifiziert, daß dabei intermediär Oson entstehen sollte, d. h. sie setzten schon von vornherein Dehydrierungsmittel zu. Auf diese Weise gelangt man zu Ausbeuten an I, welche über 60% d. Th. betragen und auch dann zu Chinoxalinsystemen bei Zuckern (Arabinose), bei denen sonst Benzimidazolringe (II) auftreten.

Die Kondensation von aromatischen *o*-Diaminen zu Chinoxalinderivaten tritt nicht nur bei α-Oxyaldehyden ein, sondern findet, wie schon frühzeitig bekannt war, ganz besonders leicht bei α-Dicarbonylverbindungen statt, wie α-Diketonen und α-Ketocarbonsäuren. Somit diente *o*-Phenylendiamin häufig zur Charakterisierung der letzteren.

In der Zuckerchemie wurde diese Reaktion später erst wieder von H. Ohle[7]) angewendet; ursprünglich nur zur Kennzeichnung seiner Glucosonsäure (2-Ketogluconsäure),[8]) die als α-Ketosäure in guter Ausbeute III lieferte, das zur Kennzeichnung der Konfiguration der Seitenkette als 2-Oxy-3-(*d*-arabo-tetraoxy-butyl)-chinoxalin bezeichnet wurde. Auffällig war das Reduktionsvermögen von III, für das nicht das Chinoxalinsystem als solches verantwortlich gemacht werden konnte, da weder 2,3-Dioxy-chinoxalin noch 2-Methyl-3-oxy-chinoxalin Fehlingsche Lsg. oder Natriumhypojodit reduzierte. Hier mußten also andere Ursachen maßgebend sein, und es wurde eine Sprengung der Seitenkette vermutet. Die Untersuchung dieser Spaltungsreaktion, die seitdem im hiesigen Laboratorium ausgeführt wurde, erschien um so reizvoller, als hier die Möglichkeit gegeben war, dem Problem eines Abbaues einer C_6-Kette, die an bestimmten Stellen, nämlich an C_1 und C_2 fest-

[3]) B. 20. 2205 (1887).
[4]) B. 73. 1268 (1940).
[5]) B. 23. 2121 (1890).
[6]) B. 74. 13. (1941).
[7]) B. 67. 156 (1934).
[8]) B. 60. 1159 (1927); B. 63. 843 (1930).

gelegt ist, nachzugehen. Solche Abbaureaktionen von geschützten Fruktosederivaten wurden bereits früher von H. Ohle[9]) studiert und in jüngster Zeit von Müller und Vargha[10]), als sie Tetraoxybutylchinoxalin mittels Bleitetraacetats oxydierten. Bei der Übertragung der Schmidtschen Spaltungsregel[11]) der Äthylene auf das Verhalten solcher =N und =O haltiger Verbindungen, mußte man eine erhöhte Aktionsbereitschaft der H-Atome der OH-Gruppen an den C-Atomen C_3 und C_4 der Glucosonsäurekette und somit eine Sprengung der Verbindung in zwei Bruchstücke mit drei Kohlenstoffatomen erwarten, falls nicht andere Faktoren auf die Reaktion bestimmend waren.

Die mit Phenylhydrazin in wässriger Lsg durchgeführte Spaltung bestätigte die obige Hypothese, und es konnte der 2-Oxy-chinoxalinaldehyd (IV) (als Phenylhydrazon) und im alkalischen Medium Glycerinaldehyd (V) (als Methylglyoxalosazon) abgefangen werden. Müller und Vargha stellten bei ihrem Oxydationsprozeß auch fest, daß in erster Linie Chinoxalinaldehyd (IV) und Glycerinaldehyd (V) entstand, obschon dem Bleitetraacetat nach Criegee mehrere Angriffsmöglichkeiten gegeben waren. Diese Versuche bestätigten, wenigstens in qualitativer Hinsicht die Anwendung der Schmidtschen Regel, ohne über deren feinere quantitative Seite etwas auszusagen. In Verfolgung dieses Problems legte sich H. Ohle die Frage vor, ob jene Zerfallsbereitschaft zwischen den C-Atomen C_3 und C_4 lediglich auf das Konto einer Aktivierung durch die C=N-Doppelbindung des Chinoxalinsystems zu setzen war, oder ob sie nicht auch von Substituenten am Chinoxalinkern, vor allen Dingen von der Konfiguration der Seitenkette abhängig war. Es wurden somit 2-Oxy-3-(*l-xylo*-tetraoxybutyl)-chinoxalin (aus *l*-Gulosonsäure und *o*-Phenylendamin), ferner 2-Methoxy-3-(*d-arabo*-tetraoxy-butyl)-chinoxalin (VI) und sein isomeres 1-Methyl-2-oxo-3-(*d*-arabo-tetraoxybutyl)-1,2-dihydro-chinoxalin (VII) der dehydrierenden Spaltung mittels Phenylhydrazin ausgesetzt.[12]) Alle ergaben die entsprechend erwarteten Chinoxalinaldehyde (als Hydrazone), ohne daß merkliche Abweichungen gegenüber dem ersten Versuch festgestellt werden konnten. Erst als in Fortsetzung dieser Untersuchung[13]) nun auf das OH-freie, nämlich auf das 3-(*d-arabo*-Tetraoxy-butyl)-chinoxalin (I) als den Stammkörper selbst, zurückgegriffen wurde, zeigten sich Abweichungen, die vor allen Dingen von dem p-H der Lsg abhängig waren, und zwar wurde in

[9]) B. 62. 1651 (1929); B. 63. 2912 (1930); B. 64. 1759 (1931).
[10]) B. 72. 1933 (1939).
[11]) B. 68. 60, 795 (1935).
[12]) H. Ohle, Gross, A. Wolter: Über die Spaltung der 2-Oxy-3-tetraoxybutyl-chinoxaline. B. 70. 2148 (1937).
[13]) B. 74. 13. 1941.

wässeriger (wie oben), in alkalischer und in saurer Lsg gearbeitet. Dabei wurde folgendes festgestellt:

1. In wässeriger Lsg verlief die Spaltung von I mit 5 Mol Phenylhydrazin in derselben Weise wie bei III, nur bedeutend langsamer. 20% Umsatz von I entsprechen bei gleicher Zeit (5 Stunden) 85% von III. Aus diesem Befund, nämlich dem beträchtlichen Unterschied in der Geschwindigkeit der Spaltungsreaktion zwischen I und III geht deutlich hervor, daß die schematische Übertragung der Schmidt'schen Spaltungsregel auf die C=N-Doppelbindung und ihre Anwendung auf so komplizierte Stoffe wie Zucker doch gewisser ergänzender Faktoren bedarf, die manchmal sich bedeutend auswirken. Natur und Stellung substituierter, polarer Gruppen und die Gegenwart anderer polarer Stoffe scheinen induzierende Effekte auf die Schwächung bestimmter Bindungen auszuüben, jedenfalls zeigten die Untersuchungen, daß die glatte Spaltung des Glucosonsäurederivats (III) nicht allein auf den Effekt der C=N-Doppelbindung zurückzuführen ist, sondern im wesentlichen auch durch die saure OH-Gruppe an C_1 bedingt ist. Diese Beobachtungen führen auch zu Vermutungen, ob nicht solch negative, ionisierende Gruppen, wie sie auch im Harden-Young-ester (Fructofuranose (2,6)-di-phosphorsäure-ester) vorliegen, die Zerfallsbereitschaft, d. h. die Neigung zur Depolymerisation zwischen C_3 und C_4 verstärken.

2. Nimmt man die Spaltung in alkalischem Medium vor, so ist der Ablauf der Reaktion rätselhaft, denn es treten nämlich dabei keine schwerlöslichen Verbindungen auf, obwohl, wie die quantitative Durcharbeitung dieser Versuche zeigte, mehr als 2 Mol. Phenylhydrazin oxydativ verbraucht wurden.

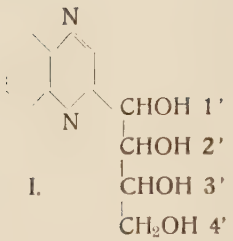
3. In saurem Medium tritt wiederum die bekannte Spaltung zwischen C_3 und C_4 auf, aber diesmal in ganz untergeordnetem Maßstabe; (1% Ausbeute); während hauptsächlich (mit über 90% d. Th.) sich eine ganz neuartige Reaktion in den Vordergrund schiebt. Diese Reaktion liefert im Gegensatz zu den mehr oder weniger rötlichen bis orangefarbenen Phenylhydrazonen der Chinoxalinaldehyde eine in leuchtendgelben Nadeln anfallende Verbindung, von hohem Kristallisationsvermögen, die merkwürdigerweise noch die Seitenkette trägt (Triacetat). Die nächstliegende Annahme, daß I zu dem Keton VIII dehydriert wurde, das dann ein Hydrazon bildet, stieß insofern auf Schwierigkeiten, da die Bruttoformel der mehrfach analysierten Substanz auf die um zwei H-Atome ärmere Verbindung stimmte, nämlich auf $C_{18}\,H_{16}\,O_3\,N_4$ (A). Diese Unstimmigkeit, die sicherlich nicht an Analysenfehlern und auch nicht an unsauberem Präparat lag, da dasselbe hervorragend kristalli-

sierte und einen scharfen Schmelzpunkt (218°) besaß — ein Umstand der sich zur Erkennung des Reinheitsgrades günstig auswirkt —, ließ sich beheben, als die Versuche quantitativ durchgearbeitet wurden.

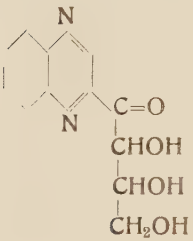
Es zeigte sich, daß auf 1 Mol. Tetraoxybutylchinoxalin 2 Mol. Phenylhydrazin reduktiv gespalten wurden, d. h. neben der der dehydrierenden Spaltung entsprechenden Oxydation, muß noch eine weitere Dehydrierung stattgefunden haben. Der Vorgang läßt sich mithin folgendermaßen formulieren: $C_{12}H_{14}O_4N_2 + 3\,C_6H_5NH\text{-}NH_2 = C_{18}H_{16}O_3N_4 + 2\,NH_3 + 2\,C_6H_5NH_2 + H_2O$. Aus den Eigenschaften dieser Verbindung konnte geschlossen werden, daß das Fehlen der beiden H-Atome nicht auf Kosten einer neugebildeten Doppelbindung ging, sondern es wurde angenommen, daß sich ein intramolekularer Ring gebildet hatte. In welcher Weise dies vor sich gegangen sein sollte, ließ sich seinerzeit noch nicht durch Analoga belegen.

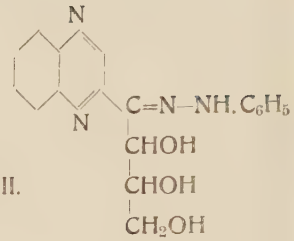
Die Konstitutionsaufklärung dieser gelben Substanz bildete das Thema vorliegender Arbeit.

Formel-Tafel I.

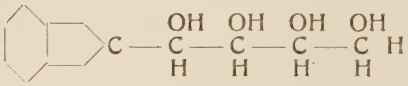


I.

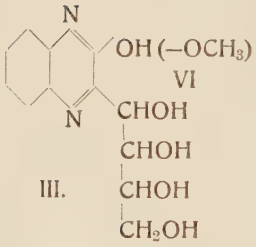




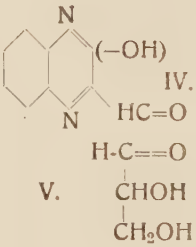
VIII.



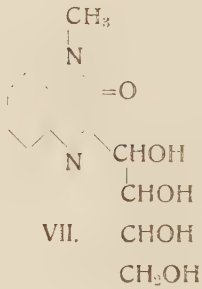
II.



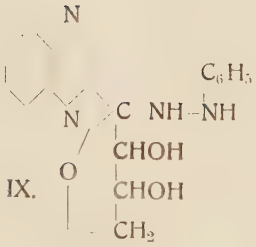
III. VI



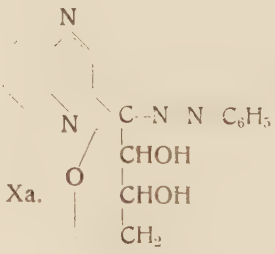
V. IV.



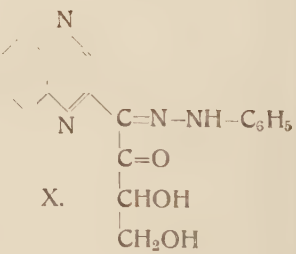
VII.



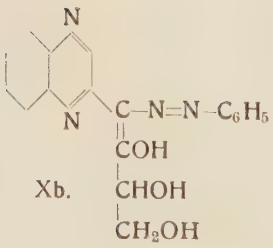
IX.



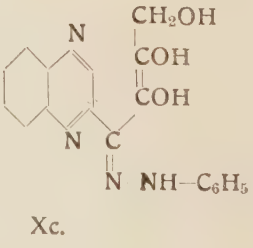
Xa.



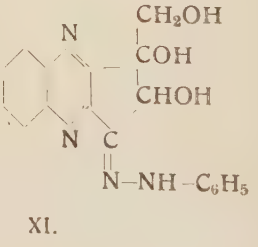
X.



Xb.



Xc.



XI.

B. Theoretischer Teil

I. Aufklärung der Konstitution des 1-Phenyl-3-(*d*-erythro-trioxy-propyl)-flavazols.

Da, wie oben ausgeführt, bei der Flavazolbildung ein neuer Ringschluß eingetreten ist, wobei 1 Mol. Phenylhydrazin eingebaut wurde, war es die nächstliegende Annahme, daß dieser vom gewöhnlichen Hydrazon seinen Ursprung nehmen würde. Hiernach wäre I zu dem Keton VIII dehydriert, das dann ein Hydrazon bildet. Von diesem Hydrazon wäre unter weiterer Dehydrierung und Ringschluß die neue Verbindung A entstanden.

Für den Verlauf dieser letzten Etappe erschienen mehrere Möglichkeiten denkbar, die durch das Verhalten des 2-Oxy-3-(*d*-arabo-tetraoxybutyl)-chinoxalins nahegelegt wurden.

1. Die tautomere Hydrazo-lactolform IX könnte zu dem Azo-lactol Xa dehydriert worden sein. Dieses enthält zwar nur zwei freie Hydroxylgruppen, doch wäre es denkbar, daß der Lactolring sehr leicht zu öffnen ist, und sich so ein Triacetat bilden könnte, welches sich entweder von der tautomeren Enolform Xb oder von dem α-Ketohydrazon X ableitet.

2. X könnte in eine zweite Enolform Xc übergehen und somit einen Ringschluß zu XI erleiden. Diese Möglichkeit ist allerdings von vornherein auszuschließen, weil Xc keine asymmetrischen C-Atome mehr enthält. Bei dem Ringschluß zu XI aber wieder zwei asymmetrische C-Atome neugebildet werden. XI sollte daher als ein optisch inaktives Gemisch von zwei Racemformen anfallen. In Wirklichkeit ist aber die erhaltene Substanz A optisch aktiv. Lediglich wenn man die sehr unwahrscheinliche Annahme macht, daß die zweite Dehydrierung direkt an der Carbinolgruppe 3′ von VIII stattgefunden hätte, könnte man diese Formel zur Diskussion stellen,

3. Dann muß man auch mit der Möglichkeit rechnen, daß die zweite Dehydrierung an der primären Carbinolgruppe erfolgt, worauf Ringschluß zu XII eintritt. Dabei bleiben die beiden asymmetrischen C-Atome von VIII unangetastet, aber es müßte ein drittes asymmetrisches C-Atom entstanden sein. Man sollte dann die Bildung von zwei Stereomeren erwarten, doch ist es keineswegs so ungewöhnlich, daß die Bildung eines der beiden sehr stark begünstigt wird.

4. Unter Wanderung des H-Atoms der Hydrazongruppe von VIII an das C-Atom 3 des Chinoxalinringes könnte zunächst, indem sich die beiden freien Valenzen an den N-Atomen gegenseitig absättigen, ein Triazolinsystem XIII entstanden sein, das sich dann in das tautomere Triazolidinsystem XIV umlagern könnte und schließlich zum Triazolinsystem XV dehydriert wird. Auch hierbei müßte ein neues asymmetrisches C-Atom entstanden sein. Da XV aber tautomer mit der Aldehydform XVa ist, wäre hier die Bildung nur eines Stereomeren, nämlich des stabilsten am leichtesten verständlich.

5. Schließlich könnte in VIII infolge der Wirkung der Seitenkette oder anderer Einflüsse die sterische Lage des Hydrazons so günstig sein, daß durch Herausnahme je eines H-Atoms aus dem Chinoxalinring in 2-Stellung und an der gegenüberliegenden Hydrazongruppe, ein Pyrazolring zustande käme. (XVI).

Bei der Aufstellung all dieser Formeln wurde die stillschweigende Voraussetzung gemacht, daß die Hydrazongruppe am C-Atom 1′ des Tetraoxybutylchinoxalins angegriffen hat, da für dieses in erster Linie erhöhte Reaktionsbereitschaft zu erwarten war. Es bleiben aber immer noch Formeln übrig, die von der weniger wahrscheinlichen Voraussetzung ausgehen, daß die primäre Dehydrierung an der Carbinolgruppe 2′ oder gar 3′ stattgefunden hätte. Alle diese und die oben diskutierten Formeln werden sofort geklärt, wenn es gelingt, die Konstitution der Seitenkette eindeutig aufzuklären, da man prinzipiell nicht erwarten konnte, daß durch ein so mildes Mittel wie Phenylhydrazin der Chinoxalinring als solcher irgendwelchen Veränderungen unterworfen wäre.

Im Interesse einer möglichst kurzen Darstellung der Konstitutionsaufklärung und der eindeutigen Bezeichnung der neuen Verbindungen, deren Herstellung die Durchführung des Konstitutionsbeweises erforderte, sei das Ergebnis vorweggenommen. Die Verbindung A hat die Konstitution XVI. Ihr Bildungsmechanismus wird in Teil III dieser Arbeit eingehend diskutiert.

Für das der Verbindung A zugrunde liegende kondensierte Ringsystem, das nach der Genfer Nomenklatur den schleppenden Namen Pyrazolo-3′-4′-2,3-chinoxalin erhalten hat[14]), wird die Bezeichnung „Flavazol“ vorgeschlagen. Ursprünglich wurde der Name gewählt auf Grund der intensiv gelben Farbe und der, wenn auch entfernten, Ähnlichkeit

[14]) Beilstein, IV. Aufl. Bd. 26, S. 380.

mit dem Lactoflavin. Allerdings sollte sich später herausstellen, daß anscheinend die gelbe Farbe mit dem Fehlen des Phenylrestes in Stellung-1 verschwindet.[15]) Die Stammsubstanz, das Flavazol, welches durch Formel XVII dargestellt wird, stellt einen ganz neuartigen und interessanten Heterocyclus fest, welcher auch eine eindeutige Bezifferung verlangt, wie es auch in XVII geschehen ist. Die bei der Einwirkung von Phenylhydrazin in essigsaurer Lsg auf Tetraoxybutylchinoxalin entstehende Verbindung A ist demgemäß als 1 Phenyl-3-(*d*-erythro-1′, 2′, 3′-trioxy-propyl)-flavazol zu bezeichnen.

Bisher ist nur ein einziges Derivat dieser Verbindungsklasse bekannt, nämlich das 1,3-Di-phenyl-flavazol, das Sachs und Becherescu[16]) durch Kondensation von 1,3-Di-phenyl-4,5-dioxo-pyrazolin mit *o*-Phenylendamin erhalten haben. Sachs und Barschall[17]) setzten außerdem noch das 1 Phenyl-3-methyl-4,5-dioxo-pyrazolin mit *o*-Phenylendamin um. Wie aber in dem folgenden Teil „Synthese" dieser Arbeit ausgeführt wird, handelt es sich hierbei nicht um ein Flavazolderivat, sondern um ein Vorkondensationsprodukt. Hierzu ist zu bemerken, daß es Sachs und Mitarbeitern, die sich bemühten, für die bis dahin in Substanz nicht bekannten Di-keto-pyrazoline ein neues, elegantes Verfahren herauszuarbeiten, lediglich darauf ankam, ihre Di-keto-pyrazoline zu identifizieren; hierfür verwandten sie u. a. auch *o*-Phenylendiamin, welches bekanntlich ein häufig angewandtes Reagens auf benachbarte CO-Gruppen ist. Hierbei erhält man aber zunächst nicht sofort die „Azine", sondern Vorkondensationsprodukte (Anilide), welche dann nachträglich in Flavazole umgewandelt werden, eine Reaktionsweise, die Sachs erst beim 1,3-Di-phenylflavazol richtig erkannte.

Konstitutionsaufklärung der Seitenkette.

Bei der Konstitutionsaufklärung der Seitenkette war zunächst die Entscheidung zu treffen, ob in A eine primäre Carbinolgruppe noch vorhanden war oder, ob jene beim Ringschluß zu einer sekundären geworden ist. Die Entscheidung darüber wurde mittels der Tritylmethode nach Helferich[18]) vorgenommen. Bekanntlich reagiert Triphenylchlormethan unter milden Bedingungen vorzugsweise mit der primären Carbinolgruppe unter Bildung des Trityläthers. XVI gibt leicht eine solche Tritylverbindung, die zwar nur geringe Neigung zur Kristalli-

[15]) Unveröffentliche Versuche von H. Ohle.
[16]) B. 36. 1135—36 (1903).
[17]) B. 35. 1437 (1902).
[18]) A. 440. 13 (1924).

sation zeigt, sich aber in bekannter Weise acetylieren läßt und dann ein gut definiertes Diacetyl-Derivat bildet. Durch katal. Verseifung der Acetyl-Gruppen nach Zemplèn erhält man den Trityläther. Dieser Befund weist auf das Vorhandensein einer primären Carbinolgruppe hin, womit Formel XII und XV mit ziemlicher Sicherheit schon ausgeschlossen werden können.

Bekanntlich reagiert Aceton besonders leicht, wenn zur primären Carbinolgruppe eine sekundäre benachbart liegt; in Verfolgung dieser Überlegung wurde XVI der Umsetzung mit Aceton + konz. H_2SO_4 unterworfen und lieferte in bestem Einklang mit den Vermutungen leicht und in guter Ausbeute als Hauptprodukt eine Monoacetonverbindung XVIII, welche nicht mehr mit Tritylchlorid reagiert. Die Isopropyliden-Gruppe muß also auch diejenige OH-Gruppe verschlossen haben, an der XVI trityliert wird. Der Acetonrest wird durch milde Hydrolyse mit verdünnter Essigsäure leicht wieder abgespalten, dabei wird XVI zurückgewonnen, ein Beweis dafür, daß durch die Einwirkung der H_2SO_4 bei der Acetonierung das Skelett von XVI nicht verändert worden ist.

Bei Einwirkung von Aceton + H_2SO_4 auf Verbindungen, die 3 OH-Gruppen enthalten, sollte man erwarten, daß auch Isomere auftreten werden, falls nicht ihre Existenz aus sterischen Gründen ausgeschlossen werden muß. Tatsächlich konnten aus den Mutterlaugen der Acetonierung Verbindungen mit anderen Drehwerten gewonnen werden, ohne daß aber ihre Isolierung in reinem Zustande gelang; auch der Umweg über den Trityläther zu isomeren Isopropylidenverbindungen zu gelangen, führte nicht zum Ziel, da einerseits mit $CuSO_4$ gearbeitet werden mußte, um die Tritylgruppe nicht zu verseifen, dieses sich aber andererseits als zu schwach erwies, um sekundäre Carbinolgruppen mit Aceton in Reaktion treten zu lassen. Die isomere Monoacetonverbindung wurde erst später über die benzoylierten Produkte gewonnen und erwies sich in Löslichkeiten und Kristallform außerordentlich ähnlich dem bereits erwähnten 3′,2′-Aceton-XVI. Näheres wird weiter unten beschrieben.

XVIII gibt bei der Benzoylierung in Pyridin ein gut kristallisiertes Monobenzoat XIX, das bei der alkal. Verseifung XVIII regeneriert, bei der Hydrolyse mit verdünnter Essigsäure das 1′-Benzoyl-Derivat XX liefert. Bei Aufarbeitung der Mutterlaugen der Benzoylierung konnte noch eine andere Verbindung isoliert werden, die im Gegensatz zu XX in langen dünnen Nadeln kristallisiert.

Es handelt sich hierbei um die isomere Benzoyl-Accetonverbindung XXIII wie weiter unten bewiesen wird. Durch die leichte Darstellbarkeit der 1'-Benzoylverbindung XX war der weitere Weg bereits vorgezeichnet; denn es galt jetzt die isomere Monobenzoylverbindung, und zwar die in 3' benzoylierte darzustellen und dann der Spaltung mittels Bleitetraacetats nach Criegee auszusetzen.

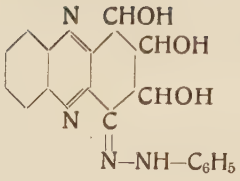
Es galt nunmehr die 3'-Monobenzoylverbindung XXII durch direkte Benzoylierung zu gewinnen, da ihre Darstellung aus XXIII in ganz untergeordneter Menge auftritt, andererseits die Konstitution nicht streng bewiesen war. (Es käme noch eine dritte isomere Form, nämlich die einer 1',3'-Monoaceton-2'-Benzoyl-XVI-Verbindung in Frage, welche allerdings unwahrscheinlich ist.)

Wenn auch bekanntlich primäre Carbinolgruppen mit Säurehalogeniden, gegenüber sekundären und tertiären Carbinolgruppen schneller verestert werden, so war doch mit der Möglichkeit zu rechnen, daß bei der Einwirkung von Benzoylchlorid auf XVI selbst unter milden Bedingungen (Pyridin, 20°) verschiedene Benzoylierungsgemische auftreten würden, die eine Fraktionierung vielleicht sehr erschweren würden.

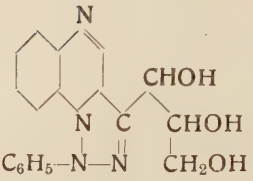
Tatsächlich gewinnt man bei der partiellen Benzoylierung von XVI mit einem Mol Benzoylchlorid sowohl das erwünschte Monobenzoat XXII als auch ferner Dibenzoat und Tribenzoat, die mengenmäßig in der genannten Reihenfolge auftreten. Allerdings sinkt zum Tribenzoat die Ausbeute bedeutend. Die Isolierung der einzelnen Benzoate erfolgte durch fraktionierte Kristallisation, die wider Erwarten keine großen Schwierigkeiten bereitete, vor allen Dingen das 3'-Monobenzoat XXII ließ sich auf Grund seiner bedeutend geringeren Löslichkeit ziemlich leicht und in reinem Zustande abtrennen. Die Konstitution des Dibenzoats wurde offen gelassen (2',3' resp. 1',3'-di-benzoyl-XVI kommen dafür wohl in Frage). Diejenige des Tribenzoats wurde durch Vergleich mit dem durch direkte vollständige Benzoylierung leicht zugänglichen Tribenzoat sichergestellt. XXII ist von XX deutlich verschieden (Schmelzpunktsdepression).

Da die Konstitution der 3'-Benzoylverbindung durch Spaltung mit Bleitetraacetat bewiesen wurde, war es von Interesse festzustellen, ob bei der Acetonierung von XXII eine Verbindung entsteht, die mit einer der beiden oben beschriebenen, Aceton-Benzoylverbindungen identisch wäre oder von beiden verschieden sein würde. In allen Fällen wäre die Konstitution aller dieser Verbindungen sichergestellt. Die Ace-

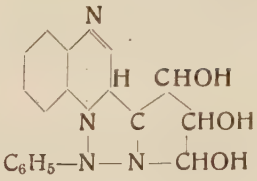
Formel-Tafel II.



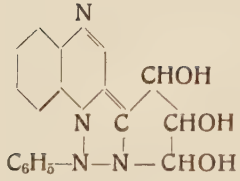
XII.



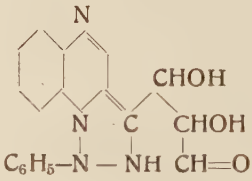
XIII.



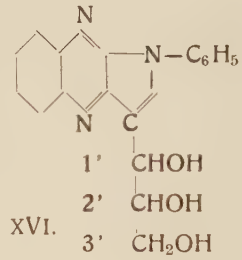
XIV.



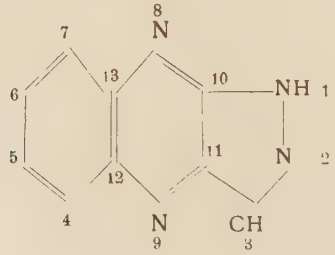
XV.



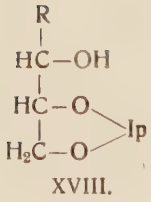
XVa.



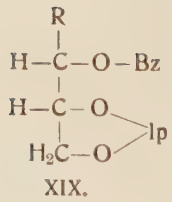
XVI.



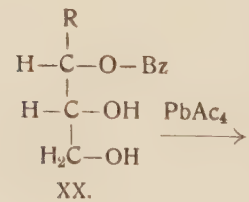
XVII.



XVIII.

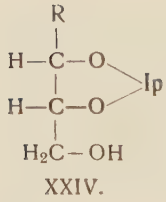


XIX.

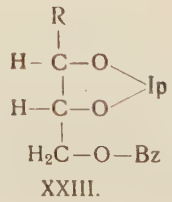


XX.

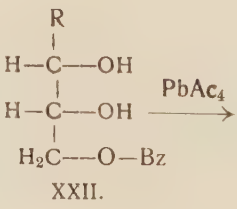
XXI.



XXIV.



XXIII.



XXII.

XXV.

XXVI.

tonierung von XXII geht äußerst leicht vonstatten, und man erhält die 1′-*2*′-Aceton-*3*′-Benzoylverbindung XXIII. Sie ist verschieden von XIX, aber identisch mit derjenigen Aceton-Benzoylverbindung, die man bei der Benzoylierung der r o h e n Acetonverbindung XVIII als Nebenprodukt isolieren kann. XXIII leitet sich also von dem isomeren Monoacetonderivat XXIV ab, das zwar auch bei der direkten Acetonierung von XVI als Nebenprodukt entsteht, aber bisher nicht zu fassen war. Um festzustellen, weshalb eine Fraktionierung der beiden isomeren Acetonderivate nicht gelang, sollten die Eigenschaften von XXIV studiert werden. XXIV konnte durch Verseifung nach Z e m p l è n aus XXIII gewonnen werden und hat die gleiche Kristallform und ganz ähnliche Löslichkeitsverhältnisse wie XVIII, aber einen viel höheren Schmelzpunkt, so daß es verständlich wird, warum XXIV durch fraktionierte Kristallisation nicht abgetrennt werden konnte.

Die verschiedenen acylierten und acetonierten Derivate von XVI sind in Tafel I zusammengestellt.

Die Existenz der Tritylverbindung, der beiden isomeren Monoacetonderivate und Benzoyl-acetonderivate sowie die Bildungsbedingung dieser Stoffe stehen zwar mit XVI besser im Einklang, als mit den anderen diskutierten Formeln, reichen aber noch nicht aus, um für A die Konstitution XVI endgültig zu beweisen. Dieses Ziel wurde nun durch Spaltung der beiden isomeren Mono-benzoate nach C r i e g e e mittels Bleitetraacetats erreicht.

Bekanntlich greift Bleietraacetat über intermediäre ringförmige Bleiäther nur, und zwar ausschließlich vicinale OH-Gruppen an, indem daraus durch Dehydrierung und Sprengung der C-C-Bindung zwei Carbonylverbindungen entstehen. Sollte, entsprechend der Vermutung, daß in A die Seitenkette in Form einer Trioxypropyl-Seitenkette vorliegt, und die beiden isomeren Monobenzoate die Konstitution XX und XXII besitzen, müßte bei beiden Verbindungen die Glykolspaltung eintreten und das eine Mal Formaldehyd, das andere Mal O-Benzoyl-glykolaldehyd als unteres Spaltstück entstehen; das heißt, es würde einmal die Nachbarstellung der C-Atome *3*′ und *2*′, das andere Mal die der C-Atome *2*′ und 1′ bewiesen und somit die Kette als eine Trioxypropyl-Seitenkette festgelegt. Als obere Spaltstücke müßten dann (1-Phenyl-Flavazolyl-3)-O-benzoyl-glykolaldehyd XXI und 1-Phenyl-flavazol-3-aldehyd auftreten. Beide Spaltungen konnten erwartungsgemäß durchgeführt werden, und

Tafel 1.

Kontanten der Derivate des 1-Phenyl-3-(*d-erythro*-trioxypropyl)-Flavazols XVI.

Formel	Bezeichnung	Schmp.	[α]D	Lösungsmittel
	Triacetyl-XVI	123-24°	+ 64,4	Chloroform
			+ 81,5	Pyridin fl.
	3'-Monoacetyl-XVI	160-161°	— 14,3	Chloroform
	Tribenzoyl-XVI	155,5°	— 74,2	„ fl.[19]
	Dibenzoyl-XVI	159°	—	
	1',2'-Diacetyl-3'-trityl-XVI . .	163,5°	+ 65,7	„ fl.
	3'-Trityl-XVI	108-10°	—	
XIX	1'-Benzoyl-2',3'-aceton-XVI .	132-33°	— 35,4	„ fl.
XXIII	1',2'-Aceton-3'-benzoyl-XVI .	161°	+ 22,3	„ fl.
XX	1'-Benzoyl-XVI	183-84°	+ 11,5	„
XXII	3'-Benzoyl-XVI	185-86°	— 50	„
			— 40	Pyridin
XVIII	2',3'-Aceton-XVI	147°	+ 1,3	Chloroform
XXIV	1',2'-Aceton-XVI	200-201°	—	

zwar wurde in thiophenfreiem trockenen Benzol, das sich als Lösungsmittel sehr gut bewährte, gearbeitet.

Das 1'-Benzoat zerfiel bei der Spaltung entsprechend in (1-Phenyl-flavazolyl-3)-O-benzoyl-glykolaldehyd XXI und Formaldehyd. Das Auftreten des Formaldehyds ist nur vereinbar mit den Formeln X, XI und XVI, da nur diese primäre und benachbarte Carbinolgruppen besitzen. Der aus X abgeleitete Aldehyd enthält aber kein asymmetrisches C-Atom mehr, während das Reaktionsprodukt eine starke Rechtsdrehung besitzt. Daher kommt auch Formel X für A nicht mehr in Betracht. Ferner ist XI sehr unwahrscheinlich geworden, denn der Acetonrest müßte mit einer Valenz eine tertiäre Carbinolgruppe verschlossen haben. Acetonverbindungen dieses Typus sind aber offenbar wegen der geringen Reaktionsfähigkeit tertiärer Carbinolgruppen bisher nicht bekannt.

Das 3'-Benzoat XXII liefert bei der Criegee-Spaltung den verhältnismäßig stabilen 1-Phenyl-flavazol-3-aldehyd XXV (optisch inaktiv) und den bisher noch unbekannten, sehr empfindlichen Benzoylglykol-aldehyd XXVI. Dieser konnte allerdings vorerst nicht isoliert werden, auch nicht als Phenylhydrazon. Es blieb, da der Nachweis dieses unteren Spaltstückes für die Konstitutionsaufklärung nötig war, nichts anderes übrig, als den Benzoylglykolaldehyd auf eine andere, einfache Weise darzustellen und seine Eigenschaften zu studieren.

19) fl. bedeutet: die Substanz fluoresciert unter der Quarzlampe, s. w. u.

Um den Zusammenhang der Darstellung des Konstitutionsbeweises von A nicht unnötig zu komplizieren, wird die Ausführung darüber erst am Schlusse gebracht werden. Hier sei die Darstellung nur kurz angedeutet. Man erhält XXVI aus Di-benzoyl-erythrit durch Criegee-Spaltung, und es stellte sich heraus, daß sowohl Benzoyl-glykolaldehyd selbst, wie auch sein Phenylhydrazon äußerst unbeständige und schwer kristallisierende Verbindungen sind. Bei den Bedingungen, unter denen die Spaltung vorgenommen wird, zersetzen sie sich bereits. Lediglich das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon von XXVI erwies sich als gut kristallisiert und beständig, so daß es nunmehr — wenn auch schwierig — gelang, die 2,4-Dinitro-phenylhydrazone von XXV und XXVI zu trennen. Damit wird auch Formel XI definitiv als unzutreffend erwiesen, denn wenn das eine Monobenzoat von XI bei der Criegee-Spaltung Formaldehyd liefert, so muß das andere Monobenzoat die Benzoylgruppe entweder als tertiären Carbinolester enthalten und dürfte dann von Bleitetraacetat überhaupt nicht angegriffen werden, oder als primären Carbinolester, der aber dann nicht zwei Spaltstücke liefern kann.

Selbst bei vorsichtigster Wertung aller dieser Ergebnisse folgt daraus, daß in der Verbindung A alle drei Hydroxylgruppen an benachbarten Kohlenstoffen stehen müssen, ferner, daß eine davon in Form einer primären Carbinolgruppe (Formaldehyd!) vorliegen muß. Mithin können alle drei Kohlenstoffatome nur in Form einer Trioxypropyl-Seitenkette vorliegen, wie es die Formel XVI vorsieht. Damit blieb auch für das Ringsystem keine andere Wahl, zumal das „Phenylhydrazon" von XXV gänzlich verschieden war von dem Chinoxalyl-2-glykolaldehyd-phenylosazon, dem Osazon der um 2 H-Atome reicheren offenen Verbindung von Maurer und Boettger.[20]) Hiermit wäre formal die Konstitutionsaufklärung für das 1-Phenyl-trioxypropyl-flavazol abgeschlossen. Zweifel an diesem Bau des Ringsystems ergaben sich erst aus dem Verhalten der Aldehyde XXI und XXV gegen Phenylhydrazin und primäre Amine, worüber anschließend berichtet wird.

Diese Reaktionen erforderten eine Bestätigung des durch den Konstitutionsbeweis angenommenen Ringsystems durch eine entsprechende Synthese; auch über diese wird im Teil II ausführlich berichtet; hier sei nur soviel gesagt, daß die Synthese des 1-Phenyl-flavazols die Formel XVI restlos bestätigte, womit auch für das „Flavazol" die Konstitution XVII jetzt eindeutig festgelegt ist.

20. B. 73. 1383 (1938).

Alle hier beschriebenen Derivate des 1-Phenyl-flavazols sind intensiv gelb wie die Osazone, wenn sie in der Seitenkette freie OH-Gruppen enthalten. Sie sind dagegen grünstichig gelb, wenn der Sauerstoff der Seitenkette in äther- oder esterartiger Bindung vorliegt oder als C-O-Gruppe fungiert. Diese Derivate zeigen auch in Lösung (Chloroform) ausnahmslos eine mehr oder weniger stark ausgeprägte grüne Fluoreszenz, die aber durch Anwesenheit von freien OH-Gruppen aufgehoben wird. Ferner lösen sich alle Derivate des 1-Phenyl-flavazols in konzentrierter H_2SO_4 mit einer charakteristischen roten bis rotbraunen Farbe, wodurch sie sich von den Hydrazonen der Chinoxalinaldehyde gut unterscheiden lassen; diese geben, wie z. B. das Chinoxalin-3-aldehyd-phenylhydrazon[21]) grüne bis blaugrüne Farbtöne. Die Flavazolderivate kristallisieren alle mit Ausnahme der Tritylverbindung sehr gut, ein Umstand, der die schnelle Durchführung vorliegender Arbeit wesentlich erleichtert hat.

Umsetzungen der beiden Aldehyde XXI und XXV mit Hydrazinen und primären Aminen.

Das Phenylhydrazon von XXI zeigte — als seinerzeit die Darstellung desselben zur Charakterisierung von XXI durchgeführt wurde — eine große Tendenz, sich zu zersetzen und dunkelrot zu färben. Als in Verfolgung dieser Reaktion nunmehr XXI mit Phenylhydrazin bei Anwesenheit von Essigsäure umgesetzt wurde, trat eine nicht erwartete Reaktion ein. XXI sollte nämlich als α-Oxy-aldehyd mit Phenylhydrazin unter Bildung eines Osazons reagieren, falls essigsaure Lösung und ein Überschuß von Phenylhydrazin vorliegen würde. Die Reaktion verläuft aber anders. Es tritt eine Abspaltung von Benzoesäure unter Übergang in das Äthylenderivat XXVII ein. Die Verbindung XXVII war auch merkwürdigerweise ziegelrot, so daß man hierfür annehmen mußte, daß sie in der Azoform vorliegt. Diese Reaktion, die mit Protonenwanderung verknüpft ist, muß ausbleiben, wenn man XXI der Umsetzung mit asymmetrischem Methylphenylhydrazin unterwirft. Man erhält so zunächst ein im Gegensatz zum gewöhnlichen Phenylhydrazon äußerst beständiges Methylphenylhydrazon XXVIII, das sich kaum verändert; wird XXI unter Osazonbedingungen mit Methyl-phenylhydrazin umgesetzt, so entsteht keine rote, sondern eine hellgelbe Verbindung, deren Bruttoformel auf ein Dihydroosazon XXIX stimmt. In XXVII begegnet man einer Äthylen-Doppelbindung, und die Theorie sieht hierfür

21) B. 74. 14 (1941).

dann zwei stereo-isomere Formen vor. (In Wirklichkeit müßten, wenn man die -N-N-Ebene dazurechnet, vier Formen auftreten, doch sind die syn.- und anti-Verbindungen wenig verschieden und schwer faßbar.)

Tatsächlich konnte aus XXVII wie auch direkt aus XXI durch Behandeln mit Eisessig eine zweite stereomere Form gewonnen werden, die im Gegensatz zu XXVII dunkelrot ist, schlechtere Kristallisationseigenschaften besitzt und einen viel höheren Schmelzpunkt hat. In Übereinstimmung mit obigem steht auch die Tatsache, daß XXVII bei der Reduktion in eine gelbe Verbindung übergeht, die nicht näher untersucht wurde, da es hierbei vorläufig nur um die Feststellung der C-C-Doppelbindung ging.

In Fortsetzung dieser interessanten Reaktionen wurde XXI nunmehr mit Anilin und o-Phenylendiamin umgesetzt, und zwar in essigsaurer Lösung und mit einem Überschuß der Amine. Hierbei nahm die Reaktion eine ganz andere Wendung; über gelbe Zwischenaddukte erhielt man prächtig kristallisierte dunkelblaue bis violettblaue Nadeln, ohne daß aber Benzoesäure abgespalten wird, so daß, um hier einigermaßen den Farbeffekt zu veranschaulichen, auf Formel XXXb zurückgegriffen werden muß, bei der an das gesättigte Pyrazolsystem eine Doppelbindung anliegt und hierzu in Konjugation die C-N-Doppelbindung. Dieses anfangs stark hypothetisch anmutende Bild erwies sich aber als sehr glücklich gewählt, da es auch gestattete, die Reaktionen des Flavazol-3-aldehyds zu erklären.

Dieser gibt bei milder Einwirkung von Phenylhydrazin ein hellrotes Derivat, dem auf Grund seiner Farbe auch keine Hydrazon-Struktur zugeschrieben werden kann, sondern wiederum die tautomere Azoform. Bei der Anwendung dieser Formel gelangt man wiederum zu einem ähnlichen Bild, wie es XXXb verlangt, nämlich zu XXXIa. Auch hierbei müßte man infolge der Äthylen-Doppelbindung zwei stereoisomere Formen erwarten, was auch tatsächlich der Fall ist. Hier wandelt sich die niedrig schmelzende helle Form in die hochschmelzende dunkelrote äußerst leicht um; schon bloße Anwesenheit von H-Ionen fördern katalytisch die Umlagerung, die binnen wenigen Minuten beendet ist. XXXIb.

Bei Anwendung von Methyl-phenylhydrazin, wobei die Ausbildung der Azoform nicht eintreten sollte, erhielt man aber nicht die er-

Tafel 2.

Konstanten der Derivate des (1-Phenyl-flavazolyl-3)-o-benzoyl-glykolaldehyd XXI und des 1-Phenyl-flavazol-aldehyds XXV.[22])

Formel	Bezeichnung	Schmp.	[α]D Farbe	Löslichkeit
XXI	(1-Phen.-flavazolyl-3)-o-benzoyl-glykolaldehyd	147°	+101,1 gelb	l. lösl. i. Alkohol, Essigester, Benzol
	Phenylhydrazon XXI	124-25°	−30,8 gelb	lösl. i. Alkohol unlöslich in Benzin
XXVIII	Methylphenylhydrazon XXI	110,5-11°	−152,1 gelb	l. lösl. in Benzol unlöslich in Äther
XXIX	Dihydro-methylphenyl-osazon XXI	162-63°	— gelb	unlöslich in Alkohol löslich in Benzylalk.
XXVII	Desoxyhydrazon XXI	162°	ziegelrot	s. löslich in Methanol
	isomer. hydrazon XXI	235°	d. weinrot	s. löslich i. org. Lsgm. außer Pyridin.
	Dinitrophenylhydr. XXI	230°	gelb	löslich in Eisessig
	Anilid aus XXI und o-Phenylendiamin	174-75°	dunkelblau	unlöslich in Alkoholen unlöslich in Pyridin.
XXX	Anilid aus XXI	193°	violettblau	ebenso
XXV	1-Phenyl-flav.-ald.	144°	gelb	lösl. in Alhohol, Eisessig unlöslich in Benzin
XXXI	„Phenylhydrazon"	196-97°	hellrot	unlöslich in Benzin löslich in Benzol.
	isomer. Hydrazon XYVI	225°	violettrot	unlösl. in Alk., Eisessig
XXXII	Methyl-Hydrazon XXV	185°	a) hl. rot b) d. viol.rot	löslich in Benzol unlöslich in Benzin
XXXIII	2,4-Dinitrohydrazon XXV	271-72°	gelb	unslösl. i. Alk. u. Essigest. s. lösl. i. Benzol u. Eisessig
XXXIV	Mononitrohydrazon XXV	266°	karminrot	lösl. in Eisessig

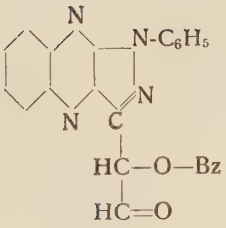
warteten gelben Verbindungen, nämlich das normale Hydrazon, sondern wiederum zwei Reihen von roten Substanzen, die aber im Gegensatz zu den „Hydrazonen" von XXV wie wirkliche mesomere Formen auftraten. Sie ließen sich beispielsweise je nach dem Lösungsmittel bald in die eine, bald in die andere Form überführen. Ferner besaßen sie denselben Schmelzpunkt, da die dunkle Form beim bloßen Erhitzen bereits in die hellere übergeht. Hier haben wir es nicht mit durch Energieberge getrennten, isomeren Verbindungen zu tun, sondern um mesomere Formen, Dipole, Zwitterionen, die sich zwanglos durch Formel XXXII wiedergeben lassen. Zu einem wirklichen normalen Hydrazon gelangt man, wenn man XXV mit 2,4-Dinitro-phenylhydrazin umsetzt XXXIII. Diese Reaktion mußte durchgeführt werden, als es seinerzeit galt, die Löslichkeitsverhältnisse dieser Verbindung zwecks Trennung vom 2,4-Dinitro-phenyl-

22) Alle diese Verb. kristall. in Nadeln, XXV dagegen in schiefen Tafeln.

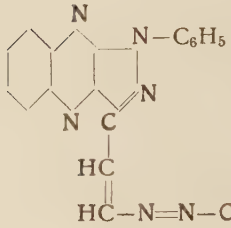
hydrazon des Benzoyl-glykolaldehyds, kennenzulernen. XXXIII ist rein gelb und läßt sich auch durch noch so intensives Behandeln mit Eisessig in keine andere Form überführen, ein schöner Beweis für obige Ausführungen. Das Auftreten dieser vom bisherigen Schema abweichenden Reaktion mag in dem auch sonst bekannten sogenannten „ortho"-Effekt der ortho-ständigen Nitrogruppe zu suchen sein, welcher die Ausbildung einer Azoform unterbindet. Diese Mutmaßung wird noch erhärtet durch folgende Tatsache, daß nämlich beim Fehlen der ortho-ständigen Nitrogruppe wie im para-Nitrophenylhydrazin dasselbe Spiel der beiden leicht darstellbaren roten Formen auftritt, XXXIV.

Wenn auch diese Versuche das Gebiet und seine theoretische Deutung noch lange nicht restlos erschürfen, so erscheinen sie doch einigermaßen abgerundet zu sein, um an dieser Stelle zusammengefaßt gebracht zu werden.

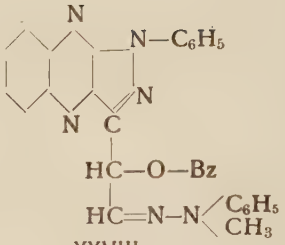
Formel-Tafel III.



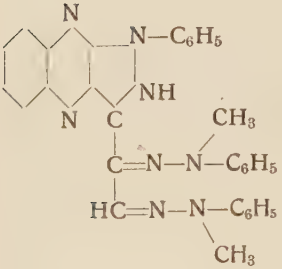
XXI



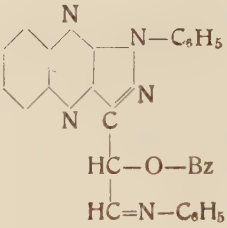
XXVII.



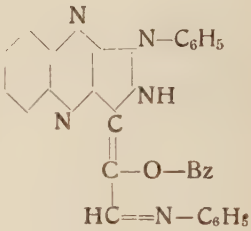
XXVIII.



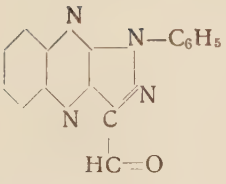
XXIX.



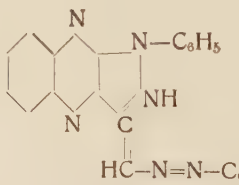
XXXa.



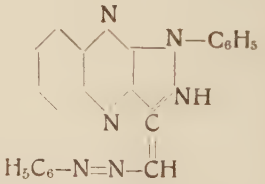
XXXb.



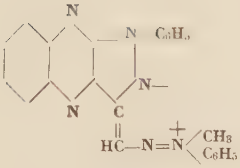
XXV.



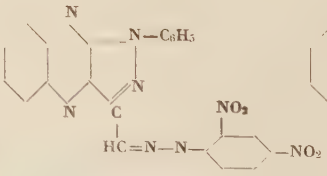
XXXIa.



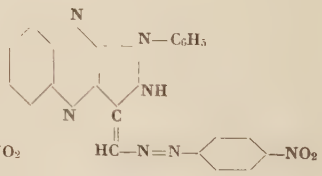
XXXIb.



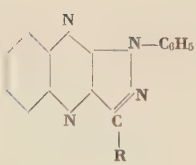
XXXII.



XXXIII.



XXXIV.



XXXV : R = — $\overset{H}{\underset{OH}{C}}-\overset{H}{\underset{OH}{C}}-\overset{H}{\underset{OH}{CH}}$

XXXVI : R = — CHO

XXXVII : R = — COOH

XXXVIIa : R = — $COOC_2H_5$

XLIII : R = $-CH_3$

LII : R = —H

LIIa : R = —OH

Die Benzoylierung des Erythrits und Darstellung von Derivaten des O-Benzoyl-glykolaldehyds.

Die in den vorhergehenden Ausführungen beschriebene Konstitutionsaufklärung des 1-Phenyl-3-trioxypropylflavazols machte die Darstellung des O-Benzoyl-glykolaldehyds erforderlich, über den bisher in der Literatur nichts bekannt war. An Hand der Eigenschaften desselben sollte erkannt werden, aus welchem Grunde seine Isolierung bei der Spaltung nicht durchgeführt werden konnte.

Für die Darstellung dieses einfachsten aromatisch acylierten Oxyaldehyds kam als einfachster Weg — in Analogie zur Gewinnung des Dibenzoyl-glycerinaldehyds von Brigl und Grüner[23]) —, die Spaltung des 1,4-Dibenzoyl-erythrits mit Bleitetraacetat in Betracht. Außer der sauberen und schnellen Arbeitsweise versprach diese Criegeespaltung noch besonders rationell zu sein, da infolge der vollständigen Symmetrie des 1,4,Benzoyl-erythrits ein einheitliches Reaktionsprodukt zu erwarten war. Es galt also, in möglichst guter Ausbeute und ohne viel Mühe zu dem besagten 1,4-Dibenzoyl-erythrit zu gelangen.

Wenn auch allgemein anzunehmen ist, daß primäre Carbinolgruppen mit Säurehalogeniden schneller reagieren als sekundäre, so ist doch stets damit zu rechnen, daß, bei Polyoxyverbindungen, auch wenn mit einem Unterschuß von Acylierungsmitteln gearbeitet wird, Gemische von verschieden acylierten Produkten auftreten. Solche Gemische lassen sich häufig nur äußerst mühsam und mit starken Verlusten durch fraktionierte Kristallisation trennen.

Bei der partiellen Benzoylierung des i- bzw. meso-Erythrits, von dem gerade eine ausreichende Menge zur Verfügung stand, mit 2 Mol. Benzoylchlorid (Pyridin 20°) treten mindestens 4 verschiedene Benzoate auf, deren Trennung sich aber verhältnismäßig glatt durchführen ließ; denn die anfallenden Acylprodukte sind: 1) mit guten Kristallisationseigenschaften ausgestattet,

2) besitzen sie verschiedene Kristallformen, die es ermöglichen, das Ende einer jeweiligen Fraktionierung unter dem Mikroskop zu verfolgen,

3) haben sie beträchtliche Unterschiede in den Löslichkeiten, wodurch eine Fraktionierung ohne große Schwierigkeiten gelang.

23) B. 66. 931 (1933).

Bei einem Überschuß von Benzoylchlorid erhält man beim Arbeiten in Pyridin ohne Schwierigkeit den gut kristallisierenden Tetrabenzoylerythrit (Schmp. 188—188,5 °) in einer Ausbeute von 98% d. Th. Bei der partiellen Benzoylierung reagieren die primären Carbinolgruppen bevorzugt wie beim Mannit.[24]) so daß man den 1,4-Dibenzoyl-erythrit vom Schmp. 148° als Hauptprodukt gewinnt; daneben scheint in ganz untergeordneter Menge ein isomeres Dibenzoat zu entstehen, das sich von dem 1,4-Dibenzoat nie ganz abtrennen läßt und ebensowenig durch fraktionierte Kristallisation als solches isolierbar ist. Man kann es aber nach der Oxydation mit Bleitetraacetat gewinnen (Schmp. 142°), es unterscheidet sich deutlich durch die Kristallform vom Isomeren. Da es von Bleitetraacetat nicht angegriffen worden ist, kann es sich hierbei nur um das 1,3-Dibenzoat handeln.

In erheblicher Menge bildet sich daneben auch ein Tribenzoat, vermutlich die 1,2,4-Tribenzoylverb., die sich auf Grund der erheblich größeren Löslichkeit in Aethanol und Methanol gut vom 1,4-Dibenzoat abtrennen läßt. Außerdem unterscheidet sie sich sehr deutlich durch die Kristallform — lange Nadeln gegenüber derben Prismen des Dibenzoats —.

Ferner wurde das Vorhandensein kleiner Mengen des am schwersten in Aethanol lösl. Tetrabenzoats festgestellt und durch Vergleich mit der mittels direkter Benzoylierung erhaltenen Verbindung erwiesen. Schließlich bemerkte man in der am leichtesten lösl. Fraktion eine in kurzen Prismen kristall. Verbindung (vermutlich das Monobenzoat), deren Menge aber zu einer weiteren Untersuchung nicht ausreichte.

Die Spaltung des 1,4-Dibenzoats mit Bleitetraacetat nach Criegee, ließ sich in thiophenfreiem und trockenem Benzol ohne Schwierigkeiten durchführen. Dagegen gelang es nicht, den Benzoyl-glykolaldehyd selbst kristallisiert zu erhalten. Da aber für die Isolierung des Aldehyds kein besonderes Interesse vorlag, sondern es lediglich darauf ankam, geeignete Derivate desselben darzustellen, wurde im Laufe der weiteren Untersuchung mit dem Sirup gearbeitet.

Hierbei zeigte es sich, daß das Phenylhydrazon des Benzoyl-glykolaldehyds eine äußerst empfindliche Verbindung ist, die schon beim unvorsichtigen Umkristallisieren oder beim Liegenlassen an der Luft und noch schneller bei der geringsten Erwärmung sich zersetzt. Es erscheint somit nicht verwunderlich, daß seine Isolierung bei der

24) Brigl und Grüner, B. 65, 641 (1932).

Tafel 3.
Benzoate des Erythrits und Derivate des Benzoyl-glykolaldehyds.

Bezeichnung	Schmp.	Kristallf.	Löslichkeiten
1, 2, 3, 4-Tetrabenzoyl-erythrit	188-188,5	feine Nadeln (Benzol)	unlösl. in H_2O, schw. lösl. in Alkohol.
1, 2, 4-Tribenzoyl-erythrit	108-108,5°	lange Nadeln (Methanol)	l. lösl. in Aethanol und Meth., unlösl. in H_2O
1, 4-Dibenzoyl-erythrit	148°	hexag. Prism. (Aethanol)	lösl. in Aethanol
1. 2-Dibenzoyl-erythrit	142°	derbe Krist. (Aethanol)	lösl. in Aethanol
Phenylhydrazon des Benzoylglykolald.	80-81°	Blättchen (verd. Alk.)	l. lösl. in Alk. Essigesth. Benzol, unlösl. in H_2O
2, 4-Dinitrophenylh. des Benzoylglykolal.	185°	Prismen (Essigsäure)	Schw. lösl. in Alk., l. lösl. in heiß. Eisessig, unlösl. i. H_2O

Criegee-Spaltung des 1-Phenyl-3-(3'-benzoyl-d-erythro-trioxy-propyl)-flavazols nicht glückte.

Dagegen ist das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon eine recht beständige und gut kristallisierte Verb., die außerdem noch einen scharfen Schmp. (185) besitzt. Sie ist also zur Abtrennung und Identifizierung des Benzoyl-glykolaldehyds ausgezeichnet geeignet.

II. Synthese des N-Phenyl-flavazols.

Bei der Bildung des Flavazol-Systems erfolgt bekanntlich an das bereits vorhandene Chinoxalinsystem ein Anbau eines Pyrazolringes (XXXV). Es galt nunmehr bei der Synthese zu beweisen, daß es sich wirklich um einen Pyrazolring handelt, d. h. es mußte jetzt umgekehrt versucht werden, an das bereits vorhandene Pyrazolsystem einen Chinoxalinring anzukondensieren. Hierzu ergaben sich infolge der Mesomerie des Flavazolsystems zwei Möglichkeiten. 1) Man stellt sich ein Di-keto-pyrazolin her und setzt dieses dann mit o-Phenylendiamin um.

2) Indem man von einem Diamino-pyrazolin ausgeht und dieses mit o-Chinon kuppelt.

Der letztere Weg erscheint wegen der schweren Zugänglichkeit und Unbeständigkeit von o-Chinon als unzweckmäßig, zumal durch die Synthese des 1,3-Diphenyl-flavazols von Sachs und Bechereseu der erste Weg bereits vorgezeichnet war.

25) B. 36. 1136 (1903).

Es galt lediglich das geeignete Pyrazolderivat auszuwählen. Die praktische Ausführung dieser Ueberlegungen führte jedoch zu unerwarteten Schwierigkeiten, die letzten Endes auch zeigten, warum der von Sachs beabsichtigte Ausbau seines eleganten Verfahrens in der Pyrazolgruppe unterblieben ist. Immerhin gelang — wenn auch schwierig — auf diese Weise die Synthese von Di-keto-1-phenyl-pyrazolin, das mit o-Phenylendiamin — das Ergebnis sei hier bereits vorweggenommen — 1-Phenyl-flavazol gab, das sich identisch erwies mit dem Derivat, welches durch Abbau des Trioxypropyl-flavazols aus Zucker erhalten werden konnte. Hiermit ist die Konstitution des letzteren und der Verbindung A endgültig sichergestellt.

Im Anfang erschien aber für die Beweisführung folgender Gang am einfachsten: Oxydation des 1-Phenyl-flavazol-3-aldehyds XXXVI zur 1-Phenyl-flavazol-3-carbonsäure (XXXVII) und anschließende Synthese dieser Carbonsäure durch Kondensation von o-Phenylendiamin mit 1-Phenyl-4,5-dioxo-pyrazolin-carbonsäure XXXVIII. Der erste Teil, nämlich die Darstellung von XXXVII ließ sich verhältnismäßig leicht durchführen, wenn man die Oxydation mittels Chromsäure in Eisessig ausführt, sowohl XXXVI als auch XXXV liefert dabei in guter Ausbeute die Carbonsäure, welche in Wasser sehr schwer lösl. und gut kristallisiert ist, sich allerdings beim Schmelzpunkt, wie auch zu erwarten war, unter Gasentwicklung zersetzt. Da aber, für den Identitätsnachweis ein scharfer Schm. Bedingung ist, wurde die Säure in bekannter Weise in ihren leicht zugänglichen Aethylester übergeführt, XXXVII a, der nunmehr scharf schmolz. In Bestätigung der bereits mitgeteilten Beobachtungen fluorescierten Lösungen der freien Säure nicht, wohl aber diejenigen des Esters. Es galt nunmehr den 1-Phenyl-4,5-dioxo-pyrazolin-carbonsäure-äthylester darzustellen XXXVIII a. Die Darstellung von XXXIX aus Oxalessigester und Phenylhydrazin nach Wislicenus[26]) bereitete keine Schwierigkeiten. Sie ließ sich sogar noch dadurch verbessern, daß der Ringschluß des Phenylhydrazons des Oxalessigesters zu XXXIX nicht durch Erhitzen über den Schmp., sondern katal. durch kleine Mengen konz. Natronlauge in siedender alkohol. Lsg. schnell, sauber und fast quantitativ durchgeführt werden konnte.[27])

26) A. 246, 321 (1888).

27) Zwar ist schon von A. Michael (Amer. chem. Journ. 14, 520 (1892) für den Ringschluß des Acetessigesterphenylhydrazons zum 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon alkohol. Alk. angewendet worden, jedoch hat er mit äquimolekularen Mengen gearbeitet.

Als undurchführbar erwies sich indessen die Oxydation von XXXIX zu XXXVIII. Das von Sachs so häufig erprobte p-Nitroso-dimethylanilin, das bekanntlich mit aktiven Methylengruppen unter Austritt von H_2O und Bildung von Anilen reagiert, welche dann durch milde Hydrolse mittels verd. Mineralsäure in Aether, in Keto-Gruppen verwandelt werden, versagte hier vollständig. Es wirkte hier ausschließlich oxydierend und führte hauptsächlich zur Bildung des 1,1'-Diphenyl-5,5'-dioxy-4,4'-di-pyrazolyl-3,3'-dicarbonsäureester XL.[28]) Daneben entstanden geringe Mengen des entsprechenden Pyrazolblaus XLI.

Diese Reaktionsweise, die anfangs als neuartig angesehen wurde, erwies sich beim vertieften Studium der Literatur als durchaus normal. Es zeigte sich, wie schon L. Knorr[29]) in seiner grundlegenden Arbeit erkannt hatte, daß die Pyrazolone im allgemeinen gegen Oxydationsmittel ein eigenartiges Verhalten zeigen. Die beiden H-Atome der aktiven Methylengruppe scheinen bei Oxydationsprozessen verschieden schnell abgelöst zu werden (wohl infolge Keto-Enol-Tautomerie). Jedenfalls wird das eine H-Atom bedeutend leichter schon durch gelinde Oxydationsmittel entfernt. Dann tritt, noch bevor das zweite H-Atom oxydativ abgespalten werden kann, Dimerisation der Zwischenprodukte zu Dipyrazolylderivaten ein. Welche Reaktion vorherrschend auftritt, hängt neben den Versuchsbedingungen im wesentlichen von der Konstitution substituierter Pyrazolone ab. Zum Beispiel reagiert Methyl-phenyl-pyrazolon mit salpetriger Säure unter Entfernung beider H-Atome und Bildung des Oxims, während Antipyrin hierbei das Dipyrazolylderivat bildet. In diesem Rahmen erscheint auch die obige Reaktion des 1-Phenyl-pyrazolon-3-carbonsäureäthylesters XXXIX in normalen Bahnen verlaufen zu sein, und man muß bei den Sachs schen Ausführungen neben den günstigen Versuchsbedingungen auch eine für diese Reaktion günstige Konstitution des Pyrazolons annehmen.

Es galt nunmehr die aktive Methylengruppe in XXXIX durch andere, stärkere Oxydationsmittel in die erwünschte Ketoform überzuführen. In diesem Sinne erschien Selendioxyd, das sich seit der grundlegenden Arbeit von Riley und Mitarbeitern[30]) wiederholt zur Oxydation aktiver Methylengruppen zu Carbonylgruppen bewährt hat, geeignet zu sein. Aber auch Selendioxyd lieferte bei der

28) Vgl. S. Ruhemann, Journ. Chem. Soc. London 69. 1396 (1896).
29) A. 238. 167 u. ff. (1887).
30) Journ. Chem. Soc. London 1932. 1875; 1935, 901. Vgl. auch R. Müller, B. 66. 1668 (1933).

Einwirkung in alkoholischer Lösung nur XL, und zwar ohne gleichzeitige Bildung von XLI. Es blieb schließlich nichts anderes übrig, als auf die Iso-nitroso-Verbindung XLII zurückzugreifen, die zwar bereits von Wislicenus kurz angedeutet, aber nicht näher beschrieben worden ist. Die Darstellung der Isonitrosoverbindung XLII konnte ohne Schwierigkeiten durchgeführt werden, aber alle Versuche, die Isonitrosogruppe unter milden Bedingungen abzuspalten, scheiterten, alldieweil diese sehr fest gebunden ist. Selbst stundenlanges Erhitzen mit verdünnter H_2SO_4 und in Gegenwart von Acetaldehyd als Oximempfänger, führten nicht zum Ziel. Als XLII schließlich mit o-Phenylendiamin umgesetzt wurde, entstand nach mehreren Stunden ein schwerlösliches Kondensationsprodukt von der Zusammensetzung: $C_{18}H_{19}O_4N_5$, welches aber noch die Oximinogruppe trägt und lediglich als ein Additionsprodukt zu bezeichnen ist. Ebenso verhält sich die bereits von Chattaway und Humphrey beschriebene freie Säure, 1-Phenyl-4-oximino-5-oxo-pyrazolincarbonsäure [31]) XXXXIIa. Die Konstitution dieser Addukte (bei denen wahrscheinlich Aufrichtung der C-O-Bindung stattgefunden hat) wurde nicht mehr untersucht, sondern es wurde lediglich festgestellt, ob es sich nicht um salzartige Additionsverbindungen handeln könnte. Dieses wurde erreicht, indem man XXXXIIa ohne Borsäure unter Bedingungen mit o-Phenylendiamin zur Umsetzung brachte, die wirkliche salzartige Addition wahrscheinlich machten. Die so erhaltene salzartige Additionsverbindung hat ganz andere Eigenschaften als die oben beschriebenen Addukte und wird beispielsweise von verdünnten Mineralsäuren wieder in ihre Komponenten zerlegt.

Nachdem also die Überführung von XXXIX in XXXVIII sich nicht durchführen ließ, erschien die Oxydation der Methylgruppe des 1-Phenyl-3-methyl-flavazols XLIII, das nach Sachs und Barschall [32]) aus 1-Phenyl-3-methyl-4,5-dioxo-pyrazolin XLIV und o-Phenylendiamin entstehen sollte, die besten Erfolgsaussichten zu bieten, zumal das Ausgangsmaterial, nämlich das 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-5 XLIX a, besonders leicht zugänglich ist.

Während die Oxydation des lezteren mit p-Nitroso-dimethylanilin nach Sachs glatt vonstatten geht, führt die Einwirkung von Selendioxyd in Alkohol auch hierbei nur zum 1,1'-Di-phenyl-3,3'-di-methyl-

31) Journ. chem. Soc. London 1927. 2137.
32) B. 35. 1437 (1902).
33) Vgl. L. Knorr, A. 238. 167 (1887).

5,5'-di-oxy-4,4'-dipyrazolyl[33]) XLVI; in siedendem Eisessig dagegen zum Knorrschen Pyrazolblau XLVII, das auf diese Weise sofort in reiner Form erhalten wird.[34])

Die weitere Untersuchung dieser Reaktion brachte an den Tag, daß das von Sachs und Barschall beschriebene Kondensationsprodukt aus XLIV und o-Phenylendiamin noch nicht das vermutete 1-Phenyl-3-methyl-flavazol XLIII war. Dies war schon auf Grund der orangeroten Farbe, des hohen Schmelzpunktes (225 °) und der kornblumenblauen Farbreaktion mit konzentrierter H_2SO_4 höchst unwahrscheinlich. Die orangerote Substanz enthält noch ein Molekül Kristallalkohol, das bei 100 ° im Vakuum leicht abgegeben wird, wobei die Farbe nach Braungelb umschlägt. Dieses Produkt hatte dann die Zusammensetzung: $C_{16}H_{14}ON_4$ und wird durch Formel XLV wiedergegeben. Beim Umkristallisieren aus Eisessig wandelt es sich in eine karminrote Modifikation um, die keinen Kristalleisessig enthält und beim Umlösen aus Alkohol wieder in das orangerote Alkoholadditionsprodukt übergeht. Die beiden reinen Modifikationen schmelzen bei der gleichen Temperatur wie das Alkoholat, nämlich bei 223 °, und geben im Gemisch keine Schmelpunktsdepression. Anscheinend handelt es sich hier nur um zwei Kristall-Modifikationen.

Die Kondensation von XLV zu XLIII findet erst statt, wenn man XLV, wie Sachs und Becherescu bei der Darstellung des 1.3-Diphenyl-flavazols angegeben hatten, mehrere Stunden mit Eisessig am Rückfluß erhitzt. Beim 1,3-Diphenyl-flavazol gebrauchten Sachs und Becherescu mindestens 36 Stunden, um das Anil restlos in das 1,3-Diphenyl-flavazol überzuführen. Die Kondensation von XLV dagegen verläuft wesentlich schneller und ist praktisch bereits nach sechs Stunden eingetreten, da eine Kontrolle über den Fortgang der Kondensation mit Hilfe der H_2SO_4-Farbreaktion durchzuführen ist. Die Kondensation ist dann als beendet anzusehen, wenn die Farbe der H_2SO_4-Reaktion rein hellrot geworden ist. Diese Kondensation verläuft viel schöner und sauberer, wenn man sie durch Kochen von XLV mit n-NaOH vornimmt. XLV löst sich fast momentan auf, wobei auch die Farbe der Lösung von rot nach gelb umschlägt, in diesem Augenblicke ist auch die Kondensation bereits beendet; denn beim Abkühlen kristallisiert XLIII fast quantitativ aus.

Das 1-Phenyl-3-methyl-flavazol XLIII besitzt die gleiche gelbe Farbe und die gleiche Kristallisationstendenz wie die übrigen Flavazolderivate; in organischen Lösungsmitteln ist es leicht löslich und

34) Ebenda 170.

zeigt auch in Chloroform die typische Flavazol-Fluoreszenz. Es schmilzt bei 133,5—34 °, und auch die H_2SO_4-Farbreaktion ist bis auf die letzte Nuance die gleiche wie bei den anderen Flavazolen.

Die Hoffnungen, die auf die Oxydation des 1-Phenyl-3-methyl-flavazols gesetzt waren, wurden jedoch nicht erfüllt, obwohl die Methylgruppe den verschiedensten Oxydationsprozessen ausgesetzt war. Zunächst erschien am einfachsten die Oxydation einer am Heterocyclus stehenden Methylgruppe zur Carbonsäure durchzuführen.

Während K n o r r [35]) die Oxydation der Methylgruppe zur Carboxylgruppe in der Pyrazol-Reihe mit Kaliumpermanganat ohne Schwierigkeit durchführen konnte, gelang es nicht, bei der Übertragung auf XLIII zum Ziel zu kommen. Ebensowenig glückte die Oxydation mit Chromsäure in Eisessig. Anscheinend verhält sich das Flavazol-System in XLIII nicht wie ein pseudo-aromatisches Pyrazol-System, sondern eher wie ein Pyrazolon. Ein Vergleich mit dem entsprechenden Indazol-Derivat wäre recht interessant, doch ist dieses leider noch nicht bekannt.

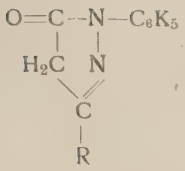
Es bestand jetzt die Möglichkeit, die Methylgruppe zur Aldehydgruppe zu oxydieren und dann einen Vergleich mit dem bereits hergestellten, oben beschriebenen 1-Phenyl-flavazol-3-aldehyd XXXVI auszuführen.

Hierfür sind in der präparativen organischen Chemie vor allen Dingen zwei Verfahren in Gebrauch, nämlich die Oxydation mit Chromylchlorid nach der Methode von E t a r d [36]) und die Oxydation einer aktivierten Methylgruppe mit Selendioxyd. Solche aktivierten Methylgruppen liegen auch dann vor, wenn sie an Heterocyclen direkt anschließen.

Auch diese Versuche führten nicht zum Ziel. Von Selendioxyd wird XLIII nicht merklich angegriffen, und es ließ sich kein Aldehyd aus dem Reaktionsgemisch isolieren, auch nicht als schwerlösliches und gut kristallisiertes Phenylhydrazon. Dieses ist in Anbetracht der leichten Oxydierbarkeit von α-Picolin, Chinaldin[37]) und 2-Methylchinoxalin[38]) recht auffällig. Auch der Versuch, XLIII mit Chromylchlorid nach E t a r d zum 1-Phenyl-flavazol-3-aldehyd XXXVI zu oxydieren, hatte nicht den erwünschten Erfolg. Zwar verlief die Reaktion scheinbar programmäßig; es bildete sich zunächst eine

35) A. *279*. 23. (1894). Vgl. K n o r r, u. L a u b m a n n B. *22*. 173. (1889):
36) Vgl. Houben: Methoden d. organ. Chemie, 3. Aufl. Bd. II S. 7.
37) Henze B. 67. 750 (1934). Vgl. auch W. Borsche u. H. Hartmann B. 73, 840 (1940).
38) W. Borsche u. Doeller A. 537, 54. (1938).

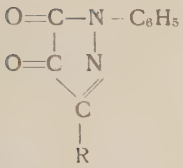
Formel-Tafel IV.



XXXVIIII: R = $-COOC_2H_5$

XLIX : R = $-H$

XLIXa : R = $-CH_3$

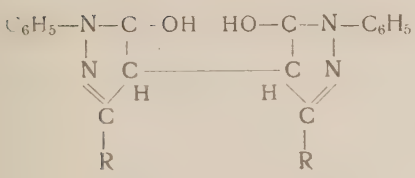


XXXVIII : R = $-COOH$

XXXVIIIa: R = $-COOC_2H_5$

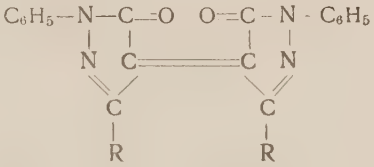
XLIV : R = $-CH_3$

L : R = $-H$



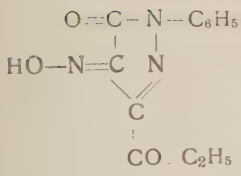
XL : R = $-COOC_2H_5$

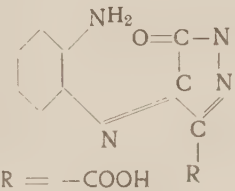
XLVI: R = $-CH_3$



XLI : R = $-COOC_2H_5$

XLVII: R = $-CH_3$



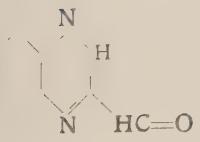


XLII.

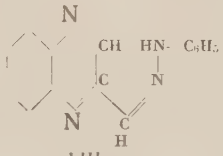
XLIIa: R = $-COOH$

XLV: R = $-CH_3$

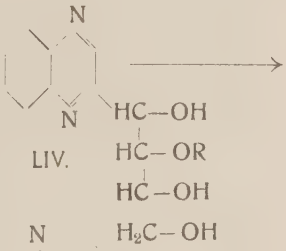
LI : R = $-H$



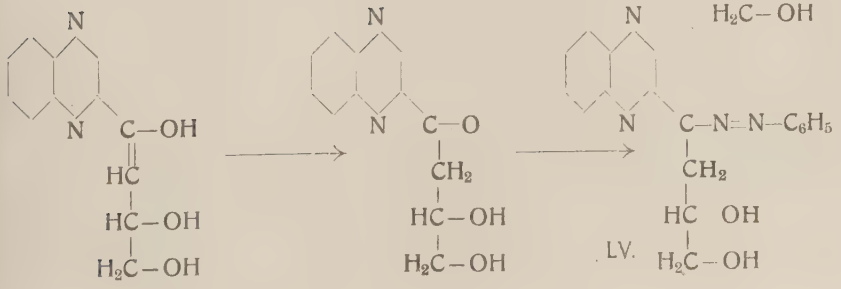
IV.



LIII.



LIV.



LV.

schokoladenbraune Additionsverbindung, die durch eiskalten Alkohol zersetzt wurde, indem dabei ein gelbes Flavazol-Derivat entstand. Das auf diese Weise erhaltene Produkt war jedoch nach Schmelzpunkt und Löslichkeiten völlig verschieden von XXXVI; denn es ist praktisch unlöslich in organischen Lösungsmitteln und schmilzt erst bei einer Temperatur von 356,5—358 °. Anscheinend handelt es sich, wenn man die Analyse einer mehrfach umkristallisierten Substanz zur Entscheidung heranzieht, um den Tetra-(1-phenyl-flavazolyl-3)-diäthyl-äther. $C_{64}H_{42}ON_{16}$; doch ist ein Konstitutionsbeweis aus Zeitmangel nicht durchgeführt worden, zumal er auch außerhalb des Rahmens dieser Untersuchungen stand.

Auch sonst ist die Methylgruppe recht reaktionsträge. Zum Beispiel läßt sich XLIII auch unter energischen Bedingungen nicht mit Benzaldehyd kondensieren und gibt mit Brom in Eisessig bei 100 ° kein Substitutionsprodukt, sondern lediglich eine dunkelrote lockere Additionsverbindung, die bereits durch Behandlung mit kaltem Alkohol wieder in die Komponenten zerlegt wird.

Es verblieb somit nur die Umkehrung dieser Versuche, nämlich die Reduktion der Carbonylgruppe im 1 - Phenyl - flavazol - 3 - aldehyd XXXVI zur endständigen Methylgruppe in Erwägung zu ziehen. Die direkten Reduktionen, nämlich die „Reduktion nach Clemensen" und diejenige nach Wolf-Kishner, konnten nicht zum Erfolg führen, da einerseits die konzentrierte Salzsäure nicht ohne Wirkung auf den Aldehyd blieb, andererseits sein Semicarbazon sich als vollkommen unlöslich in Alkohol erwies. Lediglich folgender Reaktionsverlauf versprach, ausgehend vom 1-Phenyl-flavazol-3-aldehyd XXXVI, zum Ziele zu führen:

1. Reduktion des Aldehyds XXXVI nach Meerwein mittels Aluminiumisopropylat zum entsprechenden Carbinol;
2. Umsetzung des Carbinols mit Toluolsulfochlorid zum Tosylester;
3. Austausch der Tosylgruppe gegen die J-Gruppe;
4. anschließende Reduktion des Halogenids zum 1-Phenyl-3-methyl-flavazol XLIII.

Bevor dieser umständliche und zeitraubende Weg zur Verwirklichung gelangen sollte, wurde nochmals versucht, von den Pyrazolonen zum Ziele zu kommen, und zwar diesmal ausgehend vom Stammkörper selbst, nämlich vom 1-Phenyl-pyrazolon-5. Dieser Weg hatte den erwünschten Erfolg, so daß sich die Durchführung obiger Reaktionsfolge erübrigte.

Schon bei der Schmelzpunktbestimmung der 1-Phenyl-flavazolcarbonsäure wurde die leichte CO_2-Abgabe festgestellt. Als dieser Vorgang nunmehr in einem Sublimationsröhrchen und im Vakuum ausgeführt wurde, konnte hierbei das 1-Phenyl-flavazol in guter Ausbeute erhalten werden, da es bei der Schmelztemperatur der Carbonsäure an den gekühlten Teil des Kühlzapfens sublimiert und hier schon durchweg in ziemlich reiner Form auskristallisiert.

Nunmehr galt es, das 1-Phenyl-pyrazolon-5 XLIV zum 1-Phenyl-4,5-dioxo-pyrazolin L zu oxydieren, um es darauf mit o-Phenylendiamin umzusetzen. Hierbei wurde noch einmal das Sachssche Verfahren angewandt, da man erwarten konnte, daß der Stammkörper sich gegenüber p-Nitroso-dimethylanilin ähnlich verhalten würde wie die am C-Atom C_3 methylierte Verbindung.

Die Darstellung des 1-Phenyl-pyrazolons XLIX aus dem Phenylhydrazon des Aethoxy-methylen-malonesters[39]) nach der Vorschrift von Claisen und Haase[40]) bereitete im Anfang gewisse Schwierigkeiten: Der durch Ringschluß entstehende 1-Phenyl-5-oxo-pyrazolin-4-carbonsäurester hatte einen Schmelzpunkt von 104°, während von Claisen 118.–119° hierfür angegeben wurden. Es zeigte sich aber später, daß hierbei zwei Modifikationen (desmotrope Formen?) auftreten, von denen Claisen nur die höher schmelzende in der Hand gehabt und beschrieben hat. Diese Tatsache wurde aus den Eigenschaften und dem Verhalten der beiden Modifikationen, die sich außerdem noch durch ihre Kristallformen unterscheiden, geschlossen.

Der 1-Phenyl-5-oxo-pyrazolin-4-carbonsäureester vom Schmelzpunkt 104° wandelt sich sowohl beim Erhitzen über seinen Schmelzpunkt als auch durch Umkristallisieren aus — einer Spur Alkali enthaltendem — Alkohol in die hochschmelzende Form um, die ihrerseits beim Umkristallisieren aus Benzin (100°) wieder in die Form vom Schmelzpunkt 104° übergeht.

Bei der Einwirkung von p-Nitroso-dimethylanilin auf 1-Phenyl-pyrazolon-5 XLIX in Alkohol färbte sich die Lösung tiefdunkelrot, also gleich wie beim Methylhomologen XLIXa; im Gegensatz hierzu färbt sich beispielsweise die alkoholische Lösung von XXXIX bei Einwirkung von p-Nitroso-dimethylanilin tiefblau. Es war also zu erwarten, daß p-Nitroso-dimethylanilin im Sinne der Sachsschen

39) A. *297*. 76 (1897).
40) B. *26*. *36* (1895).

Versuche reagiert hatte, so konnte auf die Reindarstellung des Reaktionsprodukts verzichtet werden, zumal dasselbe nicht sofort kristallisierte; ebenso wurde in Analogie zur Herstellung des Methyl-flavazols XLIII auf die Reindarstellung des 1-Phenyl-4,5-dioxo-pyrazolins L kein Wert gelegt, sondern mit der alkoholischen Lösung desselben gearbeitet, da trotzdem das Vorkondensationsprodukt mit o-Phenylendiamin LI ohne Schwierigkeiten isoliert werden kann, allerdings mit schlechter Ausbeute.

Die Umwandlung von LI in 1-Phenyl-flavazol LII gelang nicht nach dem Sachsschen Verfahren, wohl aber nach dem neuen Natronlauge-Verfahren, allerdings auch nur in mäßiger Ausbeute. Es stellte sich nämlich heraus, daß das Vorkondensationsprodukt LI bedeutend stabiler ist als die Methylverbindung, während letztere beim Erhitzen mit n-NaOH augenblicklich in das 1-Phenyl-3-methyl-flavazol XLIII übergeht, ist LI sogar befähigt, ein schwerlösliches Natriumsalz — anscheinend eine Additionsverbindung von NaOH an die C-O-Gruppe — zu bilden, das sich äußerst langsam in 1-Phenyl-flavazol LII umwandelt (48 Stunden). Es muß solange unter Rückfluß erhitzt werden, bis unter dem Mikroskop keine orangegelben Blättchen (Na-Salz), sondern nur gelbe Nadeln vorhanden sind und die Lösung rein gelb geworden ist. Hierzu war 48stündiges Erhitzen nötig; daneben trat in der letzten Phase der Reaktion anscheinend eine Zersetzung — als sekundärer Vorgang — auf; denn neben den gelben Flavazol-Nadeln waren unter dem Mikroskop auch weiße Tafeln zu erkennen, die aber nicht weiter untersucht wurden.

Das so erhaltene 1-Phenyl-flavazol, LII, das zwecks Reinigung und Befreiung von Nebenprodukten der Sublimation im Vakuum (160°) unterworfen wurde, erwies sich in allen Eigenschaften, in Kristallform und Schmelzpunkt identisch mit dem 1-Phenyl-flavazol, welches durch Abbau des 1-Phenyl-3-(trioxypropyl)-flavazol XXXV aus Zuckern gewonnen wurde. Beide Substanzen und deren Gemisch schmelzen bei der gleichen Temperatur: 152,5—153,5° und wurden auch durch Analyse charakterisiert. Hiermit ist der Bau des Ringsystems endgültig bewiesen.

Der neue Heterocyclus, das 1-Phenyl-flavazol, ist hellgelb und eine beständige und gut kristallisierte Verbindung. Sie wird Ausgangsprodukt weiterer Untersuchungen werden, zumal die Darstellung über die 1-Phenyl-flavazol-carbonsäure XXXVII keine Schwierigkeiten bereitet. Auf diesem relativ bequemen Wege können ohne

weiteres auch größere Mengen des 1-Phenyl-flavazols hergestellt werden.

III. Reaktionsmechanismus der „Flavazol"-Bildung.

Für die Bildung eines Pyrazolringes, wie er unter den beschriebenen Bedingungen entsteht, ist bis jetzt kein Analogiefall bekannt. Es ist offensichtlich, daß die Reaktion über mehrere Zwischenformen verlaufen muß, ehe sich das Endprodukt bildet. Sie werden jedoch so schnell durchschritten, daß sie bisher nicht haben isoliert werden können, sind daher vorerst noch von hypothetischem Charakter. Bei dem augenblicklichen Stand unserer Kenntnisse über Reaktionsabläufe, ist man aber häufig gezwungen, zu solchen hypothetischen Formelbildern zu greifen, um die einzelnen Stufen anschaulich wiedergeben zu können.

Die nächstliegende Annahme war, daß bei der Flavazolbildung, als Zwischenstufe, das normale Hydrazon VIII auftritt, um von hier unter weiterer Dehydrierung in das Flavazolderivat überzugehen.

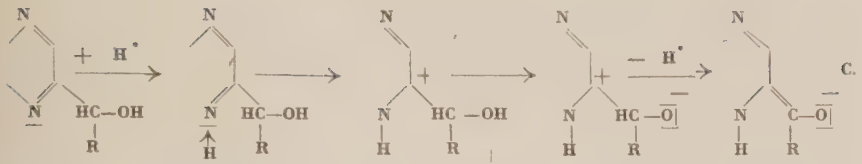
In Verfolgung dieser Annahme wurde nunmehr die Umsetzung des Chinoxalinaldehyds IV selbst, mit Phenylhydrazin unter den Bildungsbedingungen der Flavazolderivate ausgeführt. Es trat hierbei aber kein Flavazol auf, sondern es entstand das normale Hydrazon LIII, obschon ein genügender Phenylhydrazin-Ueberschuß zwecks Dehydrierung vorhanden war. Bevor weitere Schlüsse aus diesem Versuch gezogen wurden, mußte man sich noch die Frage vorlegen, ob der negative Ausfall nicht durch das Fehlen der Trioxypropyl-Seitenkette, die eine besonders sterisch günstige Orientierung ermöglichen könnte, bedingt wäre.

Auch dieser Einwand konnte jedoch ausgeschlossen werden; denn H. Ohle[39]) zeigte, daß bei der Umsetzung von Lactose und Maltose LIV mit Phenylhydrazin unter den Bedingungen der Flavazolbildung nicht der erwartete Ringschluß eintrat, sondern unter Abspaltung von HOR sich ein normales, aber um eine OH-Gruppe ärmeres Hydrazon LV ausbildete, das nicht nur auf Grund der Elementaranalyse, sondern auch durch sein Verhalten gegenüber konzentrierter H_2SO_4 charakterisiert wurde. Es bildet nämlich grünblaue Farbtöne, welche den Phenylhydrazonen vom Typ des Chinoxalinaldehyds eigen ist. Im LV ist aber eine Seitenkette (Diacetat) vorhanden, so daß nunmehr der Schluß berechtigt erscheint, den Verlauf der Flavazolbildung nicht über die Hydrazonform VIII, sondern über andere Zwischenstufen anzunehmen.

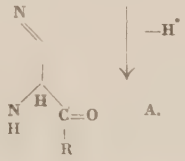
39) Bisher unveröffentlichte Versuche.

Die Tatsache, daß die Flavazolbildung ausschließlich in saurem Medium sich vollzieht, zwingt dazu, weitere Erklärungsversuche nur unter Berücksichtigung dieses Umstandes zu beginnen.
Bekanntlich beteiligen sich die einsamen Elektronen eines Heteroatoms, welches im Ring eingebaut ist, an der Mesomerie des ganzen Moleküls, indem gewisse Grenzformen verwischt erscheinen. Die Anwesenheit von Protonen in Gegenwart von Essigsäure (essigsaure Versuchsbedingung) kann aber die einsamen Elektronen an ihrem ursprünglichen Platz festlegen und somit den vollen Effekt der C-N-Doppelbindung auslösen, LVI. Diese Bindung erscheint somit polarisiert, d. h., die Elektronen, welche die Doppelbindung repräsentieren, werden hauptsächlich vom Heteroatom beansprucht.
Hiermit ist die Möglichkeit gegeben, eine Wirkung auf Nachbaratome auszuüben. Mag man diese Wirkung als eine reine Erfahrungstatsache deuten oder — nach neueren Anschauungen — auf die Schmidtsche Regel, die „Schlüsselstellung" des Heteroatoms oder den sog. F-Effekt zurückführen, immer wird man zu der Feststellung gelangen, daß das benachbarte C-Atom positiver erscheint und somit einen elektrostatischen Effekt auf Protonen auszuüben imstande ist. Es wirkt also protonenlockernd, und hierdurch kommt es zur Ausstoßung eines Protons der OH-Gruppe. Es werden sich also die in LVI a wiedergegebenen Tautomeren bilden können; welche der Formen aber bevorzugt auftritt, läßt sich vielleicht an Hand folgender Energiebetrachtung übersehen.
Bekanntlich handelt es sich bei Tautomeren um Verbindungen von verschiedenem Energiegehalt, sie sind durch sog. „Energieberge", die der Schwierigkeit bzw. Leichtigkeit der Protonenablösung entsprechen, getrennt und damit für gewisse Verweilzeiten in ihren Grenzlagen festgelegt. Wie man sieht, liegen in A, B und C isolierte bzw. konjugierte Doppelbindungen vor, die sich — wie aus Messungen der Verbrennungswärmen von Mesityloxyd und Äthylallylketon hervorgeht — (LVII) in ihrem Energiegehalt unterscheiden, und zwar zugungsten der konjugierten Form.
B wird also bevorzugt auftreten können, da hier dem System die Möglichkeit zur Konjugation gegeben ist. Andererseits kann auch die eine oder andere Grenzform durch äußere polare Reaktionspartner (wie z. B. Phenylhydrazin) bevorzugt erscheinen. Auch das trifft, wie weiter unten ausgeführt wird, für die Form B zu, so daß man annehmen kann, daß das Trioxypropylflavazol in der tautomeren Form B reagieren kann.

Formel-Tafel V.

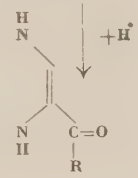


LVI.

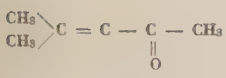


A.

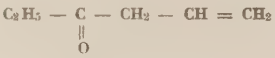
LVIa

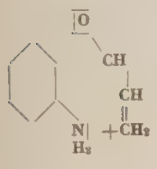


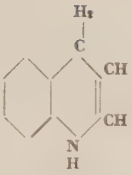
B.



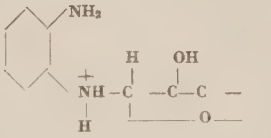
LVII.



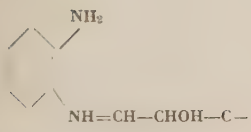


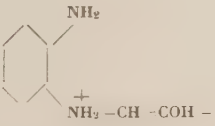


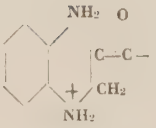
LVIII.

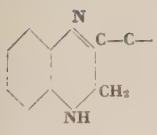


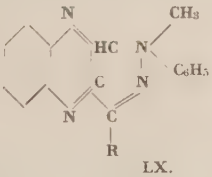
LIX.



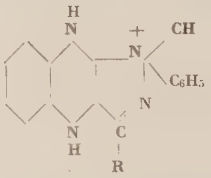




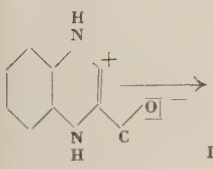




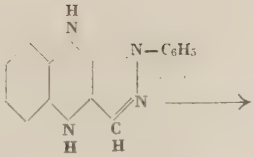
LX.

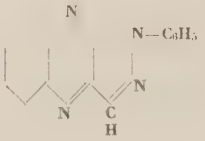


LXa.



LXI.





Bevor dieses konjugierte System für die weiteren Reaktionen verantwortlich gemacht werden konnte, ergab sich die Möglichkeit, hier einen Versuch auszuführen, der eine Entscheidung über die Gültigkeit der bisher entwickelten Vorstellungen bringen sollte.

Das besagte konjugierte System, dessen Bildung durch Ausstoßung eines Protons ihren Anfang nimmt, kann sich nicht einstellen, wenn statt des H-Atoms eine nicht leicht abzuspaltende Gruppe an dem Sauerstoff sich befindet. H. Ohle[39]) führte hierauf diesen Versuch mit dem Chinoxalinderivat der d-3-Methylfruktose durch.

Wenn die obigen Vorstellungen zu Recht bestehen, d. h., wenn die Flavazolbildung über die Zwischenstufe der Ausbildung des konjugierten Systems verläuft, so kann sich hierbei kein Flavazol bilden. Andernfalls müßte man sich ein anderes Bild vom Reaktionsverlauf machen.

Bei dem erwähnten Versuch kommt es tatsächlich nicht zur Entstehung eines Flavazolderivats, sondern es tritt eine Schwächung der Bindung zwischen den C-Atomen C_3 und C_4 ein, und es erfolgt die Spaltung der Kette — analog der Einwirkung von Phenylhydrazin auf 2-Oxytetraoxybutyl-chinoxalin; siehe oben —. (Die Ausbeute des hierbei entstehenden Hydrazons des Chinoxalinaldehyds LIII läßt allerdings zu wünschen übrig.)

Nunmehr ergibt sich die Berechtigung, die Ausbildung des konjugierten Systems in B als mögliche Zwischenstufe anzunehmen, und es läßt sich, wenn man von diesen Voraussetzungen ausgeht, für die Flavazolbildung auch eine plausible Erklärung finden, wie nunmehr ausgeführt wird.

Die Elektronenverteilung ist in B, ausgehend vom stark elektronenaffinen Charakter der C=O-Gruppe, weitgehend so zu formulieren:

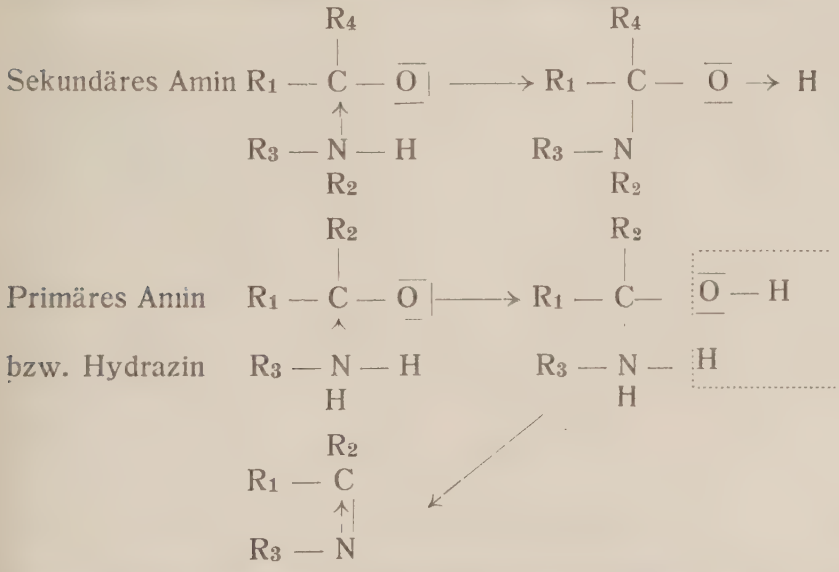
Hiermit ist der weitere Reaktionsablauf schon vorgezeichnet.

Bekanntlich reagiert die Carbonyl-Gruppe mit Ammoniak bzw. Aminen und Hydrazinen, nicht in einer einfachen Wasserabspaltung, sondern diese tritt als sekundäre Reaktion ein. Der Reaktionsverlauf ist mithin folgendermaßen zu formulieren: In dem System

$\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}\!\!>\!C=O$ sind die Elektronen infolge der größeren Elektronenaffinität weitgehend zum Sauerstoff hin verschoben. Es bildet sich also folgende Form aus, die eine Oktettlücke an dem nunmehr positiven Kohlenstoff trägt.

$$\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}\!\!>\!C=O \longleftrightarrow \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}\!\!>\!\overset{+}{C}-\overline{O}|$$ [40])

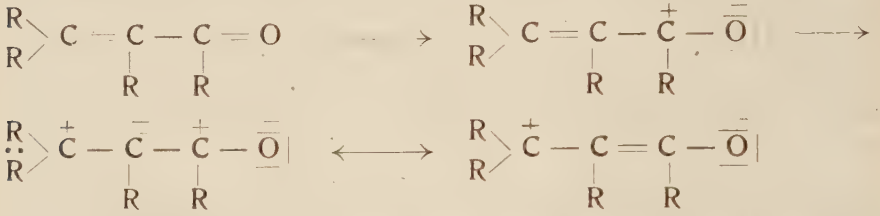
Bekanntlich besitzen aber N-haltige Verbindungen einsame Elektronenpaare. Es findet also somit p r i m ä r eine Einlagerung dieser einsamen Elektronenpaare in die Oktettlücke des C-Atoms statt. Handelt es sich um ein tertiäres Amin, so bleibt das Addukt unverändert, es erfolgt nur die Ausbildung eines Zwitterions. Im Falle aber, daß das N-Atom noch Wasserstoff trägt, findet eine Wanderung eines Protons vom —N zum O-Atom statt. Bei sekundären Aminen sind daraufhin keine weiteren Reaktionsmöglichkeiten vorhanden, während bei primären Aminen bzw. Hydrazinen unter Wasserabspaltung Schiffsche Basen oder Hydrazone entstehen.



Dieser Reaktionsablauf, der die Hydrazonbildung nur ein wenig tiefergehend erfaßt, läßt deutlich erkennen, daß der Anlaß zur Reaktion prinzipiell nur von den einsamen Elektronen des N-Atoms und der Oktettlücke des positiv gewordenen C-Atoms gegeben wird.

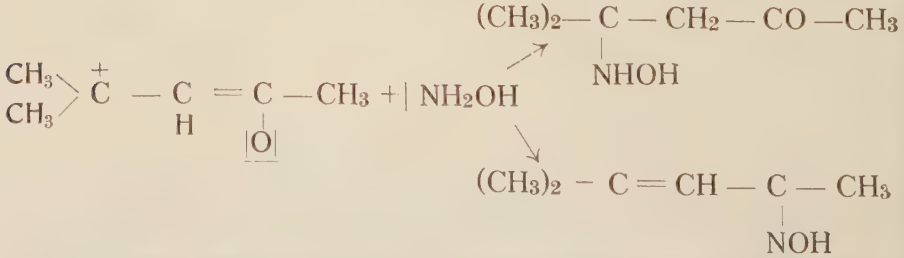
[40]) Die an ein Atom geschriebenen Striche bedeuten einsame Elektronenpaare. Vgl. E. Müller, Neuere Anschauungen der organischen Chemie, Verlag Julius Springer 1940.

Dieselbe Anlagerungstendenz gilt auch unter Voraussetzungen, welche die Entstehung von Schifschen Basen und Hydrazonen ausschließen. Solche Voraussetzungen sind aber z. B. bei Mesityloxyd vorhanden, d. h. bei einer Konjugation einer C=O- mit einer C=C-Bindung. Während bei der Konjugation von zwei C=C-Bindungen die verschiedenen mesomeren Grenzformen gleichbedeutend erscheinen, wird in C=C—C=O die Mesomerie infolge Beteiligung des Sauerstoffatoms in Richtung auf eine bestimmte ausgezeichnete Grenzanordnung verschoben.



Der vom Sauerstoff induzierte elektromere Effekt pflanzt sich alternierend weiter fort und führt somit zu oben angegebenen Grenzformen, wobei bei der letzteren sich die mittleren entgegengesetzt geladenen C-Atome gegenseitig absättigen können.

Das somit erhaltene polarisierte Modell besitzt hiernach zwei Oktettlücken, einmal am C_1 und dann noch am C_3. Es könnte also theoretisch mit einsamen Elektronen tragenden Verbindungen auf zweierlei Weise reagieren, einmal am C_1 eine Reaktionsweise, die zu normalen Oximen, Hydrazonen usw. führen würde, andererseits auch am C_3 — hierbei müßten substituierte Hydroxylamine usw. entstehen. Tatsächlich wurden diese Überlegungen schon frühzeitig bei Versuchen, Hydroxylamin mit Mesityloxyd umzusetzen, bestätigt.[41]) Man erhält bei Einlagerung in C_3 substituierte Hydroxylamine, beim Angriff an C_1 infolge nachträglicher Wasserabspaltung Oxime.

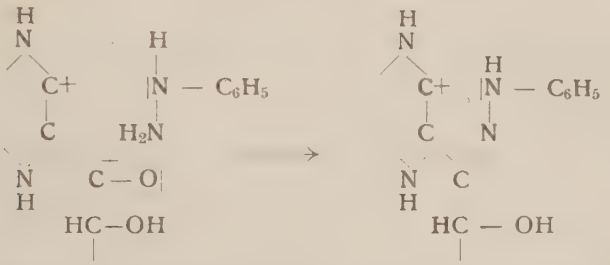


Ob dabei die Einlagerung des N-Atoms an das C_1- oder C_3-Atom

41) Harries u. Mitarb. B 30. 230. 2726 (1897); B 31. 1371 (1899); A 330. 191 (1903). Vgl. auch Heintz, A. 174. 144, 175 (1874).

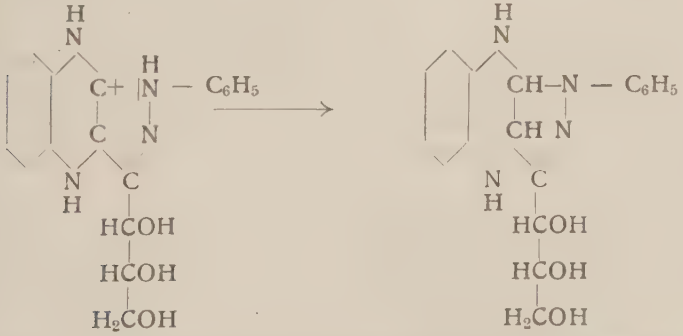
stattfindet, hängt neben der Konstitution beider Reaktionsteilnehmer auch von besonderen Versuchsbedingungen ab.

Bei der Flavazolbildung tritt ebenfalls die obenerwähnte polarisierte Form des >C = C — C = O-Systems auf, aber statt Hydroxylamin haben wir es mit Phenylhydrazin zu tun, also einem Molekül mit 2 N-Atomen und somit auch mit zwei einsamen Elektronenpaaren. Man wird somit, falls hierfür günstige Versuchsbedingungen vorliegen, beide Reaktionsweisen am selben Molekül erwarten dürfen, wobei aber wahrscheinlich die Bildung des normalen Hydrazons die primäre sein wird.



Hierin ist der Pyrazol-Ring bereits vorgezeichnet. Die Annäherung des einsamen Elektronenpaars des zweiten N-Atoms an die Oktettlücke des gegenüberliegenden C-Atoms — womit praktisch der Ringschluß vollzogen wird — mag stark durch die sterische Wirkung der langen Seitenkette gefördert werden.

Man gelangt somit ohne Schwierigkeit zum Tetrahydroflavazolderivat



Nun tritt das überschüssige Phenylhydrazin (2 Molekül) in Aktion, um das Tetrahydroflavazol zum Flavazolsystem zu dehydrieren. Diese Wirkungsweise läßt sich im ersten Moment nicht so zwanglos erklären, da man annehmen muß, daß das in bezug auf das

Chinoxalinsystem zwar partiell, aber als Pyrazolinderivat vollständig hydrierte Tetrahydroflavazolsystem wenigstens so stabil ist, um gegen ein so mildes Dehydrierungsmittel wie Phenylhydrazin beständig zu sein. Man darf aber nicht vergessen, daß an das Tetrahydrochinoxalin ein Pyrazolring angeschlossen ist und somit induzierend wirken kann, da er selbst weder perhydriert noch aromatisch ist. Es kann also vorerst zur Dehydrierung des letzteren kommen, in diesem Fall entsteht aber ein Dihydrochinoxalinsystem, das bekanntlich leicht unter weiterer Abgabe von *2* H-Atomen nunmehr in das Flavazol übergehen kann.

An dieser Stelle scheint es angebracht zu sein, auf die Bildung des Tetraoxybutylchinoxalins unter Zuhilfenahme der Amadori-Umlagerung einerseits, andererseits auf die Analogie zur Skraupschen Chinolinsynthese hinzuweisen.

Nachdem man bei der Chinolinsynthese anfangs die Bildung einer Schiffschen Base als Zwischenstufe angenommen hatte, wurde diese Anschauung durch die Synthese von substituierten Chinolinen widerlegt. Es zeigte sich, LVIII, daß das N-Atom des Anilins mit seinem einsamen Elektronenpaar sich primär an das C_3-Atom des konjugierten Systems $>\overset{3}{C}=\overset{2}{C}-\overset{1}{C}=O$ anlagert und daß erst in zweiter Reaktion der Ringschluß erfolgt. Man erkennt hieraus deutlich eine Analogie zur Flavazolbildung, zumal der Ringschluß auch hierbei primär zu einem Dihydrochinolin führt, welches erst in sekundärer Reaktion von Dehydrierungsmitteln (Nitrobenzol) in den beständigen Heterocyclus umgewandelt wird. Dehydrierungskatalysatoren wie Al_2O_3 und ThO_2 wirken sich dabei günstig auf die Ausbeute aus.

Bei der Erklärung der Bildung des Tetraoxybutylchinoxalins mittels der Amadoriumlagerung LIX gelangt man auch mühelos zu einem Dihydrochinoxalin-System, das im Laufe der weiteren Reaktion vollends dehydriert wird. Hierbei ist noch hervorzuheben, daß diese Reaktion auch nur in saurem Medium vor sich geht.

Es ergab sich nunmehr die Möglichkeit, die Stabilität des Pyrazolringes zu prüfen, indem man geeignet substituierte Hydrazine zur Reaktion bringt. Bei Umsetzung von Tetraoxybutylchinoxalin mit asymmetrischem Methyl-phenylhydrazin in essigsaurer Lösung konnte ein Flavazolsystem nicht entstehen, auch eine Flavazolium-Bildung LXa war nicht zu erwarten, sondern allenfalls die Bildung eines normalen Hydrazons LX. Der durchgeführte Versuch zeigte aber, daß LX nicht zu fassen war.

In Fortsetzung aller dieser Überlegungen sollte nunmehr zum Schluß der Chinoxalin-Alkohol LXI selbst mit Phenylhydrazin unter den Bedingungen der Flavazol-Bildung umgesetzt werden. Nach der bisher vorliegenden Theorie mußte man die Bildung eines 1-Phenylflavazols erwarten. Leider konnte dieser interessante Versuch in der beabsichtigten Weise noch nicht durchgeführt werden, da sich bei der Reduktion des Chinoxalinaldehyds eine Substanz bildete, die einerseits nicht die Eigenschaften des zu erwartenden Carbinols besaß, sondern vielmehr als ein Polymeres des Aldehyds erschien (Bruttoformel), ohne aber andererseits Aldehydeigenschaften zu besitzen.

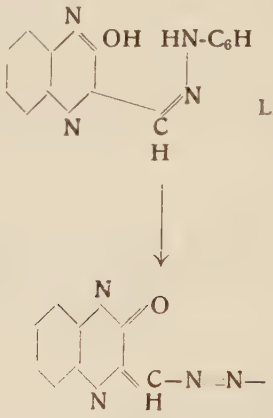
Die Verbindung kristallisiert in roten Nadeln (Schmp. 248—250°), ist sehr schwer löslich in organischen Lösungsmitteln, indifferent gegen Phenylhydrazin und acetylierbar. Sie ist vorläufig noch nicht weiter untersucht worden.

Die bisher vorliegenden experimentellen Tatsachen ordnen sich also dem oben ausgeführten Reaktionsschema unter. Allerdings bleibt der letzte Versuch, nämlich die Einwirkung von Phenylhydrazin auf Chinoxalin-Alkohol auszuführen. Sollte er positiv ausgehen, wäre der Reaktionsablauf geklärt, bei negativem Ausfall, bleibt dann noch die Frage offen, ob die Länge der Seitenkette und ihre Belastung mit OH-Gruppen nicht eine entscheidende Rolle bei der Flavazol-Bildung spielen.

Bisher sind Flavazol-Derivate nur von Hexosen und Pentosen hergestellt,[39]) um den Uebergang zum Chinoxalinalkohol lückenlos zu demonstrieren, bedarf es also noch der Reaktion von Chinoxalinderivaten der Tetrosen mit Phenylhydrazin.

An dieser Stelle muß im Anschluß an den Reaktionsmechanismus der Flavazolbildung kurz auf die Hydrazone des 2-Oxy-3-chinoxalinaldehyds eingegangen werden. Hierbei müßte man, wenn man sich der normalen Schreibweise bedient, sogar bevorzugte Bildung eines Pyrazolringes erwarten; denn in LXII ist bei dieser Schreibweise sog. Pyrazolbereitschaft, wie bei Knorrs Versuchen, gegeben, d. h. zu einer sauren OH-Gruppe befindet sich in β-Stellung eine Carbonylgruppe, die mit Phenylhydrazin reagiert. Hierbei tritt aber keine Spur von Flavazolbildung ein und läßt sich auch nicht erzwin-

gen. Dieses Verhalten und vor allen Dingen die intensiv rote Farbe dieser Derivate lassen für sie die o-chinoide Schreibweise gerechtfertigt erscheinen, zumal die OH-freie Verbindung hellgelb ist und die starke Farbvertiefung nicht allein auf das Konto der OH-Gruppe zurückgeführt werden kann.



LXII

C. Zusammenfassung.

Das umfangreiche und neue Material läßt noch einmal eine kurze Zusammenfassung und einen Ausblick gerechtfertigt erscheinen.

In vorliegender Arbeit wurde gezeigt, daß die von H. Ohle und M. Hielscher bei der Einwirkung von Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung auf Tetraoxybutylchinoxalin gewonnene Verbindung $C_{18}H_{16}O_3N_4$ die Konstitution eines Pyrazolo-chinoxalinderivats hat.

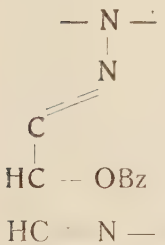
1. Die Seitenkette wurde durch Crigee-Spaltung geeignet acylierter Flavazolderivate eindeutig als Trioxypropyl-Seitenkette erkannt.
2. Damit war das neue Ringsystem vorerst als ein Pyrazolo-chinoxalinderivat zu formulieren.
3. Ausgehend von dieser Annahme wurde auf synthetischem Wege 1-Phenyl-flavazol hergestellt und mit dem durch Abbau gewonnenen Produkt aus der Verbindung von H. Ohle und M. Hielscher verglichen. Erst durch den Nachweis der völligen Identität beider Substanzen wurde das neue Ringsystem endgültig bewiesen.
4. Die Diskussion über den Reaktionsmechanismus sollte zeigen, daß die Flavazol-Bildung auch theoretischen Vorstellungen nicht widerspricht, sondern sich vielmehr in den allgemeinen Rahmen einordnen läßt, sofern man auch die neuen Vorstellungen in der organischen Chemie berücksichtigt.

Nun erscheint es angebracht, als Abschluß kurz auf die eventuelle Bedeutung der Flavazol-Bildung einzugehen.

Außer der Bereicherung der organischen Chemie um eine neue Reaktion, die zu einem neuen Heterocyclus führte, konnte gezeigt werden — in Anlehnung an die früheren Arbeiten von H. Ohle —, daß das Zuckermolekül sehr gut drei benachbarte C N-Doppelbindungen zu tragen imstande ist, ohne zwischen den C-Atomen C_3 und C_4 auseinandergesprengt zu werden, allerdings nur, wenn hierfür bestimmte Versuchsbedingungen eingehalten werden.

In diesem Zusammenhang muß nochmals auf die bereits erwähnte Osazon-Theorie eingegangen werden. Während die Amadori-Umlagerung nach den Ausführungen von Fr. Weygand zwanglos die Osazon-Bildung erklärt, obwohl im Phenylhydrazin ein für diese Reaktion bisher unwahrscheinlich mildes Dehydrierungsmittel vor-

liegt, so läßt besagte Theorie immer noch die alte Frage offen, warum die Reaktion mit der Ausbildung eines zweifachen Hydrazons stehen bleibt und nicht weiter geht. In Anbetracht der jetzt vorliegenden Ergebnisse über die Flavazol-Bildung, welche ja bekanntlich unter Osazon-Bedingungen entsteht, kann man sich diesen Zusammenhang eventuell folgendermaßen denken. Anscheinend vermag das Zuckermolekül mit Phenylhydrazin am C_3 nur dann zu reagieren, wenn die beiden benachbarten C=N - Doppelbindungen durch einen Ring auf der einen Seite des Zuckermoleküls festgelegt werden (Tetraoxybutylchinoxalin). In diesem Fall ist Aktionsbereitschaft am C_3-Atom zu erwarten, im Falle der Osazone dagegen stellen sich, infolge der freien Drehbarkeit, die beiden Hydrazongruppen in die Trans-Stellung ein und heben somit ihre induzierenden Effekte gegenseitig auf. Das Osazon-Molekül verhält sich weiterer Einwirkung von Phenylhydrazin gegenüber reaktionsträge. Hier muß noch einmal auf das Verhalten des Phenylhydrazons XXVII des (1-Phenyl-flavazolyl-3)-O-benzoyl-glykolaldehyd XXI eingegangen werden.



Wie aus der nebenstehenden Formel zu ersehen ist, war auf Grund der Konfiguration der Verbindung eigentlich zu erwarten, daß sich sehr glatt ein Osazon bilden würde, da die OH-Gruppe von 2 C=N - Doppelverbindungen flankiert wird. Trotzdem nimmt die Reaktion, wie oben ausgeführt, eine ganz andere Wendung. Genau wie bei den Osazonen sind drei =N-NH-R-Reste auf der gleichen Seite nicht existenzfähig, und somit kommt es unter Abspaltung von Benzoesäure zur Ausbildung eines Äthylen-Derivats. Kann aber diese Nebenreaktion nicht eintreten wie beim Methylphenylhydrazin, so tritt anscheinend eine Aufhydrierung der Doppelbindung im Pyrazolring ein. Nunmehr kann sich das normale Osazon ausbilden; ein Umstand, der eine weitere Bestätigung obiger Ausführungen ist. Ferner ist durch die Flavazol - Bildung zum erstenmal gezeigt, wie ein polares konjugiertes System, wie es in der Form von $R_1 - C = C - C = O$ vorliegt, mit Verbindungen zu reagieren vermag, die zwei N-Atome und damit auch zwei einsame Elektronenpaare am gleichen Molekül tragen. Hiermit wurden auch die bisherigen Reaktionen des konjugierten Systems gegenüber Hydro-

xylamin und Aminen noch einmal unterstrichen, daß nämlich das konjugierte System sowohl mit der Oktettlücke des C_1 wie derjenigen des C_3 zu reagieren vermag.

Diese neuartige Ausbildung eines Pyrazolringes ist grundverschieden von der bisherigen Pyrazol-Bildung, die durch zweimaligen Wasseraustritt zustande kommt.

Die ausgezeichnete Kristallisationsfreudigkeit dieser Stoffe und ihre sehr geringe Löslichkeit, verbunden mit der hervorragenden Ausbeute, in der sie entstehen, gestatten ihre Isolierung auch aus verdünnten und stark verunreinigten Flüssigkeiten.

Die Flavazol-Bildung erscheint daher sehr geeignet, um Zucker, die bisher in nicht verwertbarer Form — wie sie beispielsweise in den bei der Holzhydrolyse anfallenden Restlaugen vorliegen — in nutzbarer Form abzuscheiden.

H. Ohle[42]) zeigte auch, daß die Flavazol-Reaktion nicht nur auf Fructose, o-Phenylendiamin und Phenyl-hydrazin beschränkt bleibt, sondern es konnten auch alle drei Komponenten gegen ähnliche ersetzt werden, ohne daß die Flavazol-Bildung aussetzte; somit erscheint die Möglichkeit gegeben, mannigfach variierte Flavazol-Abkömmlinge herzustellen, unter denen wahrscheinlich auch praktisch verwertbare Derivate geerntet werden können.

Die Prüfung auf physiologische Wirksamkeit steht noch aus, sie wird um so eher durchzuführen sein, als es gelingt, leichter lösliche Flavazol-Derivate als die bisherigen, herzustellen. In dieser Hinsicht sind bereits Versuche unternommen, und zwar mit der Phenylhydrazinsulfonsäure als Hydrazinkomponente.

Die — wenn auch entfernte — Ähnlichkeit mit dem Lactoflavin (Vitamin B_2) regt dazu an, nach biologisch wirksamen Vertretern dieser Reihe zu suchen.

Schließlich möge noch erwähnt werden, daß besonders die Aldehyde vom Typ XXI und XXV für die Farbstoffchemie neue Möglichkeiten bieten können und als Kupplungskomponente sehr interessant erscheinen.

So hat die Aufklärung der Konstitution des 1-Phenyl-trioxypropyl-flavazols, welche, ungeachtet aller hierbei auftretenden Schwierigkeiten, in vorliegender Arbeit durchgeführt wurde, die Grundlage geschaffen für ein neues großes Arbeitsfeld.

---

42) Bisher unveröffentlichte Versuche.

D. Experimenteller Teil.

I. Versuche zum Konstitutionsbeweis.

1-Phenyl-3-(d-erythro-trioxypropyl-flavazol XVI.

Für die Darstellung dieser Verbindung ist es vorteilhaft, die Essigsäuremenge gegenüber den Angaben von Ohle und Hielscher zu verdoppeln, statt zu kochen, im Wasserbad zu erhitzen, um das lästige Stoßen zu vermeiden, die Erhitzungsdauer auf 40 Stunden zu erhöhen. Verdoppelt man die Konzentration des Phenylhydrazins, so bleibt es auf die Ausbeute ohne Wirkung. Steigert man die Essigsäurekonzentration bedeutend, so geht die Ausbeute zurück. Daneben tritt erhöhte Bildung des Chinoxalinaldehyd-phenylhydrazons ein. An Stelle des H-Stroms kann man selbstverständlich auch einen CO_2-Strom verwenden. Man hat so optimal Ausbeuten bis zu 97% d. Th. an Rohprodukt 212—13 ° erhalten. Aus den wässrigen Mutterlaugen scheidet sich nach längerem Stehen der größte Teil des überschüssigen Phenylhydrazins als Acetyl-phenylhydrazin ab.

Umkristallisieren: Kleinere Mengen können bequem aus Acetylentetrachlorid (sechsfache Menge), Eisessig (sechsfache Menge) umkristallisiert werden, worin sie sich mit dunkelroter Farbe lösen. Der Eisessig muß frei von Acetanhydrid sein, da sonst Acetylierung eintritt, und es muß jede Überhitzung vermieden werden. Empfehlenswert ist das Umkristallisieren im vereinfachten Heiß-Extraktionsapparat mit n-Propanol. Dabei wird in Erstfraktion das dunklere Spaltstück zuerst herausgelöst. Sodann kristallisiert XVI in schönen leuchtendgelben langen Nadeln aus. Schmelzpunkt 218 °.

1-Phenyl-3-(3'-trityl-d-erythro-trioxypropyl)-flavazol.

0,96 g XVI und 0,85 g Tritylchlorid wurden in 10 ccm absol. Pyridin gelöst und über Nacht bei etwa 20 ° aufbewahrt. Beim Eintropfen in Eiswasser fiel ein Harz aus, das sich nur zum Teil in Äther löste. 0,4 g Ausgangsmaterial blieben ungelöst. Beim Eindampfen des mit $CaCl_2$ getrockneten Äthers blieb das Tritylderivat als gelber Sirup zurück, der sich nicht zur Kristallisation bringen ließ. Daraufhin mußte acetyliert werden. Der Rest-Sirup wurde in 10 ccm wasserfreiem Pyridin aufgenommen und mit 2 ccm Acetanhydrid versetzt über Nacht stehen gelassen. In Eiswasser geschüttet konnte der entstehende Sirup nach mehrmaligem Dekantieren zur Kristallisation gebracht werden. F. 153 °. Im Gegensatz zur Aus-

gangssubstanz grünlichgelbe Farbe. Umkristallisiert aus Äthanol (Nadeln) F. 163,5 °.

$[\alpha]_D^{19}$ = + 65,7° (Chloroform; c = 1,294)

5,251 mg Sbst.: 14,290 mg CO_2; 2,400 H_2O
2,721 mg Sbst.: 0,204 ccm N_2; 23 ° 755 mm
$C_{41}H_{34}O_5N_5$ (662,3) Ber. C 74,30; H 5,17; N 8,46
gef. C 74,76; H 5,15; N 8,59

Durch Verseifung des Diacetats nach Zemplèn wurde die freie Tritylverbindung durch langsames Eindunsten der Lösung in Chloroform nach Zusatz von Benzin gewonnen. Undeutliche Kristalle vom Schmelzpunkt 108—110 °.

1-Phenyl-3-(2',3'-aceton-d-erythro-trioxy-propyl)-flavazol XVIII.

Man schüttelt eine Suspension von 2 g XVI in 40 ccm trocknem Aceton nach Zusatz von 2 ccm konzentrierter H_2SO_4, bis das gelbe Pulver restlos gelöst ist, und gießt die rote Lösung nach vierstündigem Stehen bei 20 ° in dünnem Strahl unter Turbinieren in 20 ccm eiskalte 4-n NaOH. Der Niederschlag ist nach einstündigem Stehen in Eis durchkristallisiert. Er wird mit viel H_2O gewaschen (Na_2SO_4) und aus heißem Methanol umkristallisiert (Nadeln). Beim langsamen Abkühlen scheidet sich XVIII in Stäbchen ab. Obgleich unter dem Mikroskop einheitlich, war der Schmelzpunkt erst nach fünffachem Umkristallisieren konstant, 147 °. Die Drehung änderte sich auch ebenfalls, zuletzt

$[\alpha]_D^{18}$ = + 1,3 ° (Chloroform; c = 2,380)

4,511 mg Sbst.: 11,100 mg CO_2; 2,210 mg H_2O
2,842 mg Sbst.: 0,372 ccm N_2; 24,5 ° 755 mm
$C_{21}H_{20}O_3N_4$ (378,2) Ber. C 66,99; H 5,36; N 14,90
gef. C 67,12; H 5,48; N 14,93

Aus den Mutterlaugen lassen sich Fraktionen mit höherer positiver Drehung (+ 10,7 °) isolieren, die das Isomere XXIV enthalten. Eine Reinisolierung ließ sich aber nicht durchführen (siehe weiter unten). Versuche, die Acetonverbindung mit Tritylchlorid umzusetzen, wie auch umgekehrt die Tritylverbindung mit Aceton + $CuSO_4$ führten nicht zum Ziel.

1-Phenyl-3-(1′-benzoyl-2′,3′-aceton-d-erythro-trioxy-propyl)-flavazol XIX.

0,5 g XVIII und 0,25 g Benzoylchlorid in 5 ccm Pyridin lieferten in 20 Stunden bei 20 ° und Eingießen in Eiswasser ein bald kristallisierendes Harz, das am besten zum erstenmal aus Benzin umkristallisier wird, da zähe anhaftende Pyridinreste beim Umkristallisieren aus Alkoholen eine rückläufige Verseifung erreichen können. Ausbeute 0,3 g. Schmelzpunkt 128—130 °. Durch weiteres Umkristallisieren aus Isopropanol erhält man XIX in kurzen Prismen vom Schmelzpunkt 132—133 ° und

$[\alpha]_D^{20} = +35{,}4°$ (Chloroform; c = 2,202)

Die Lösung fluoresziert.

4,726 mg Sbst.: 12,125 mg CO_2; 2,090 mg H_2O
2,198 mg Sbst.: 0,225 ccm N_2; 23,5 ° 770 mm
$C_{28}H_{24}O_4N_4$ (480,2) Ber. C 69,97; H 5,04; N 11,67
gef. C 70,00; H 4,95; N 11,87

Bei der Aufarbeitung der Mutterlaugen von XIX konnte eine andere Verbindung isoliert werden, die im Gegensatz zu der im vorigen Versuch beschriebenen in langen, dünnen Nadeln auskristallisiert. Dieselben Nadeln konnten auch bei der direkten Aufarbeitung eines weiteren Ansatzes durch schnelle Fraktionierung bei der Kristallisation gewonnen werden. Umkristallisiert aus Isopropanol, bis der Schmelzpunkt auf 161 ° bleibt. Man erhält so das isomere

1-Phenyl-3-(1′,2′-aceton-3′-benzoyl-d-erythro-trioxy-propyl)-flavazol XXIVI.

$[\alpha]_D^{25} = +22{,}3°$ (Chloroform; c = 0,806)

5,043 mg Sbst.: 12,945 mg CO_2; 2,280 mg H_2O
2,383 mg Sbst.: 0,267 ccm N; 26 °; 752 mm
$C_{28}H_{24}O_4N_4$ (480,2) Ber. C 69,97; H 5,04; N 11,67
gef. C 70,04; H 5,06; N 11,68

1-Phenyl-3-(1′-benzoyl-d-erythro-trioxypropyl)-flavazol XX.

2 g von XIX wurden in 20 ccm heißem Eisessig gelöst, zu dieser in gelindem Sieden gehaltenen Flüssigkeit tropft man unter Turbinieren im Laufe von einer halben Stunde 20 ccm Wasser. Jeder Tropfen

erzeugt zunächst eine milchige Ausscheidung des Ausgangsmaterials, die sich aber sogleich wieder auflöst. Nach einiger Zeit fällt aus der Lösung ein kristalliner Niederschlag aus, der sich rasch vermehrt. Nach zweistündigem Erhitzen saugt man ab. Die gelben Kristalle schmelzen bei 183—184 °. Durch Umkristallisieren aus Benzol, Essigester oder Isopropanol sinkt der Schmelzpunkt der nunmehr in feinen Nadeln vorliegenden Substanz auf 175—177 ° und wird unscharf. Trotzdem ließ sich durch Trocknen in der Pistole kein Kristallösungsmittel nachweisen. Die rekristallisierte Schmelze verflüssigt sich wieder bei 182 °. Eine Mischung der Präparate vom Schmelzpunkt 184 ° und 177 ° schmolz bei 182 °. Bei der Reacetonierung geben beide Modifikationen die gleiche Acetonverbindung XIX. Die Drehung der bei 183--184 ° schmelzenden Form lag bei einem etwas niedrigeren Wert als

$$[\alpha]_D^{21} = +\ 11{,}48^\circ$$ (Chloroform; c = 1,220)

bei der anderen Verbindnug, so daß man annehmen kann, daß in geringem Umfang eine Acylwanderung stattgefunden hat.

4,143 mg Sbst.: F 183 °: 10,320 mg CO_2; 1,750 mg H_2O
2,355 mg Sbst.: F 183 °: 0,261 ccm N; 23 °; 767 mm
4,524 mg Sbst.: F 176 °: 11,370 mg CO_2; 1,940 mg H_2O
3,008 mg Sbst.: F 176 °: 0,335 ccm N; 22 °; 746 mm
$C_{25}H_{20}O_4N_4$ (440,2) Ber. C 68,18; H 4,58; N 12,73
Für Sbst.: F 183 ° gef. C 67,96; H 4,73; N 12,89
Für Sbst.: F 176 ° gef. C 68,58; H 4,80; N 12,82

1-Phenyl-3-(3′-benzoyl-d-erythro-trioxypropyl)-flavazol XXII.

Eine Lösung von 1,5 g XVI in 20 ccm Pyridin wird unter Eiskühlung mit 0,64 g Benzoylchlorid versetzt und dann 15 Stunden bei 20 ° belassen. Beim Eingießen in Eiswasser scheidet sich das Produkt erst sirupös ab, erstarrt aber allmählich kristallinisch. Rohprodukt 1,57 g. Dieses wurde durch Umkristallisieren aus Äthanol in drei Fraktionen zerlegt. Zuerst schied sich unreines 3′-Benzoat ab. (Schmelzpunkt 180—183 °.) Derselbe ließ sich durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Isopropanol (hellgelbe Nadeln) auf 185—186 ° bringen. XXII gibt mit seinen Isomeren XX eine Schmelzpunkt-Depression von etwa 20 °. Ausbeute an reinem 3′-Benzoat 0,2 g.

$$[\alpha]_D^{20} = -\ 40^\circ$$ (Pyridin; c = 1,149).

In Chloroform ist die Verbindung relativ schwerlöslich. Eine Lösung von 125 mg in 10 ccm Chloroform trübte sich bald, so daß die Drehung nicht sicher bestimmt werden konnte.

$[\alpha]_D^{20}$ lag bei etwa $-50°$.

4,713 mg Sbst.: 11,765 mg CO_2; 2,016 mg H_2O
2,164 mg Sbst.: 0,229 ccm N; 23° 766 mm
$C_{25}H_{20}O_4N_4$ (440,2) Ber. C 68,18; H 4,58; N 12,72
gef. C 68,08; H 4,77; N 12,29

Aus den Mutterlaugen der ersten Fraktion schieden sich Kristallgemische ab, die bei 120—130° schmolzen. Aus ihnen konnte durch wiederholtes Umlösen aus Alkohol eine in Nadeln vom Schmelzpunkt 159° kristallisierte Verbindung isoliert werden, deren Analyse auf ein Dibenzoat von XVI stimmt. Sie ist bedeutend leichter löslich als das Monobenzoat. Die Stellung der Benzoylgruppen ist ungewiß. Eine davon wird höchstwahrscheinlich am C-Atom 3′ stehen.

2,555 mg Subst.: 0,231 ccm N; 21,5° 759 mm
$C_{32}H_{24}O_5N_4$ (544,2) ber. N. 10,30; gef. 10,23

Aus der dritten Fraktion wurde eine ähnlich schmelzende Substanz isoliert, die aber im Gegensatz zu dem Mono- und Dibenzoat eine grüne Fluoreszenz aufwies. Sie hatte eine starke Schmelzpunktsdepression mit dem Dibenzoat, aber nicht mit dem Tribenzoat.

1-Phenyl-3-(tribenzoyl-d-erythro-trioxypropyl)-flavazol.

Eine Lösung von 0,5 g XVI in 5 ccm Pyridin und 1 g Benzoylchlorid blieb über Nacht bei 20° stehen und wurde anschließend noch eine Stunde auf 100° erwärmt. Beim Eingießen in Eiswasser schied sich das Tribenzoat sofort kristallinisch ab. Es löst sich gut in Alkohol, Essigester und Isopropanol. Umkristallieren am besten aus Eisessig, woraus es in derben Doppelkeilen kristallisiert, die bei 155—155,5° schmelzen.

$[\alpha]_D^{18} = -74{,}2°$ (Chloroform; c = 1,204).

2,571 mg Sbst.: 0,195 ccm N; 20° 759 mm
$C_{39}H_{28}O_6N_4$ (648,2) ber. N 8,64; gef. N 8,64.

1-Phenyl-3-(1',2'-aceton-3'-benzoyl-d-erythro-trioxypropyl)-flavazol XXIII.

0,1 g XXII wurde in 20 ccm trocknem Aceton suspendiert. Auf Zusatz von 5 Tropfen konzentrierter H_2SO_4 löste sich XXII schon beim geringen Schütteln bald auf. Nach vier Stunden wurde die dunkelrote Lösung in 100 ccm Eiswasser, das eine ausreichende Menge NaOH enthielt, eingetropft, wobei die Acetonverbindung ausflockte und nach zwölfstündigem Stehen unter Wasser (0 °) durchkristallisierte. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Isopropanol erhielt man lange dünne Nadeln vom Schmelzpunkt 160 °, die mit der Substanz, welche aus den Mutterlaugen von XIX isoliert wurde, keine Depression im Gemisch ergab.

1-Phenyl-3-(1',2'-aceton-d-erythro-trioxypropyl)-flavazol XXIV.

0,1 g XXIII wurde in 20 ccm absol. Methanol gelöst und mit einem Körnchen Na versetzt, 1 Stunde unter Rückfluß auf dem Wasserbade erwärmt. Die Lösung hatte starken Geruch nach Benzoesäuremethylester. Beim Einengen kristallisierten 50 mg dunkelgelber Nadeln, die nach Umlösen aus Methanol bei 200—201 ° schmolzen. Die isomere Monoacetonverbindung hat die gleichen Löslichkeitsverhältnisse wie XVIII.

4,745 mg Sbst.: 11,630 mg CO_2; 2,310 mg H_2O
2,530 mg Sbst.: 0,32 ccm N; 24 ° 760 mm
$C_{21}H_{20}O_3N_4$ (378,2) ber. C 66,99; H 5,36; N 14,90
gef. C 67,08; H 5,46; N 14,76

Spaltung des 3'-Benzoats mit Bleitetraacetat.

(1-Phenyl-flavazolyl-3)-O-benzoyl-glykolaldehyd XXI.

Als Lösungsmittel für diese Spaltung eignet sich Benzol (thiophenfrei), trotzdem XX darin nur wenig löslich ist. Beim ersten Versuch wurden 3,7 g XX und 4,3 g Bleitetraacetat (20 % Überschuß) in Benzol 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. In der Siedehitze erfolgte schnell Lösung und Ausfällung eines weißen, voluminösen Niederschlags ($PbAc_2$). Nach 10 Minuten färbte sich die grüngelbe Lösung allmählich orangerot, während Formaldehyd abdestillierte. Der entstandene Formaldehyd wurde durch einen getrockneten Luftstrom in eine mit Eiswasser beschickte Vorlage geleitet. Trotzdem ließ sich nicht vermeiden, daß sich im Kühler erhebliche Mengen als Paraformaldehyd absetzten, so daß bei der Titration der

wässerigen Formaldehydlösung mit Hypojodit nach Tollens nur eine Ausbeute von etwa 60% d. Th. erhalten wurde. Die Benzollösung wurde mit H_2O gewaschen, dann mit Bicarbonat und wieder mit H_2O. Nach dem Trocknen mit $CaCl_2$ wurde filtriert und im Vakuum eingeengt. Es schied sich aber der gesuchte Aldehyd nicht ab, sondern es entstand ein zäher Sirup, der sich vollständig resistent erwies.

Durch systematische Reihenversuche wurde erkannt, daß besagter Aldehyd schon eine kurze Erwärmung auf 80° nicht aushält, sondern sich dabei unter Bildung harziger Produkte zersetzt, wie auch allgemein bekannt ist, daß α-Oxyaldehyde äußerst empfindliche Substanzen sind. Der Farbumschlag von Gelb nach Orange zeigt diese Zersetzungsreaktion an. Es wurde schließlich folgende Vorschrift ausgearbeitet, nach der der Aldehyd in befriedigender Weise zugänglich ist.

1,12 g XX wurden in 75 ccm absol. Benzol gelöst. Dann wurde die Heizung abgestellt und durch einen seitlichen Ansatz 1,13 g Bleitetraacetat (1 Mol.) in einem kleinen Schiffchen aus Aluminiumfolie eingetragen. Es tritt augenblicklich eine stürmische Reaktion ein. Man läßt sie abklingen und das Reaktionsgemisch freiwillig abkühlen, saugt das Bleidiacetat ab (98,6% d. Th.), schüttelt die Benzollösung zur Entfernung der störenden Essigsäure mit Bicarbonat und dann mit Wasser aus, trocknet mit $CaCl_2$ und engt im Vakuum ein, wobei aber nicht erwärmt werden darf. Beim Einengen scheidet sich der Aldehyd in langen gelben, gut kristallisierten Nadeln ab. Es ist zweckmäßig, nicht alles Benzol abzudestillieren, da es die verharzten Anteile in Lösung hält. Man saugt ab, spült den Kolben mit Benzin aus und wäscht auf der Nutsche mit eiskaltem Methanol nach. Die so gewonnenen Präparate sind meist schon analysenrein und schmelzen bei 147°. Ausbeute 65% d. Th. Kleine Mengen können bei schnellem Arbeiten aus Methanol umkristallisiert werden.

$[\alpha]_D^{20} = +101{,}1°$ (Chloroform; c = 1,068).

5,009 mg Sbst.: 12,980 mg CO_2; 1,880 mg H_2O
3,092 mg Sbst.: 0,362 ccm N; 24,5° 769 mm
$C_{24}H_{17}O_3N_4$ (409,2) ber. C 70,40; H 4,19; N 13,69
gef. C 70,70; H 4,20; N 13,59

Der Aldehyd rötet Fuchsinschweflige Säure und reduziert Tollensche

Silberlösung. Mit Phenylhydrazin gibt er in der Kälte ein äußerst empfindliches Hydrazon; mit einem Überschuß von Phenylhydrazin in Gegenwart von Essigsäure entsteht nicht das erwartete Osazon, sondern eine Verbindung, die ein Molekül Benzoesäure weniger enthält als das Hydrazon.

Darstellung des Phenylhydrazons von XXI.

Man löst 115 mg Aldehyd in 8 ccm Benzol und gibt eine Lösung von 30 mg Phenylhydrazin in wenig Benzol in der Kälte hinzu. Nach Anreiben fällt ein hellgelber voluminöser Niederschlag, der aus mikroskopischen Nädelchen besteht, aus. Ausbeute 135 mg. Gewaschen mit Benzin und dann reichlich mit Äther. Schmelzpunkt 124—125 ° unter teilweiser Zersetzung.

$[\alpha]_D^{25} = -30{,}8\,^\circ$ (Pyridin; c = 1,100).

Die Pyridinlösung ist nicht haltbar, sie färbt sich schon über Nacht rot. Noch empfindlicher ist das Hydrazon gegen Chloroform, indem es sich sofort dunkelrot färbt.

2,521 mg Sbst.: 0,365 ccm N; 24 °; 759 mm
$C_{30}H_{22}O_2N_6$ (498,2) ber. N 16,86; gef. N 16,60.

Darstellung des 1-Flavazolyl-2-benzolazo-äthylens XXVII.

Da im Anfang auf ein Osazon hingearbeitet wurde, wurden äquimolekulare Mengen des Aldehyds mit der fünffachen Menge Phenylhydrazin und 50proz. Essigsäure versetzt. Da nicht das Osazon auftritt, kann XXVII auf folgende Weise gewonnen werden: 160 mg XXI werden in 8 ccm Methanol gelöst und mit einer Mischung von 50 % Essigsäure + 10 % mehr als der berechneten Menge Phenylhydrazin versetzt. Die Mischung wird 10 Minuten im Sieden gehalten, dabei erfolgt Ausscheiden von hellroten Nadeln, die sich beim Abkühlen stark vermehren. Ausbeute 130 mg. Umkristallisierbar aus Propanol und Isopropanol, beim schnellen Arbeiten auch aus Eisessig. Schwerlöslich in Methanol, Schmelzpunkt der reinen Substanz 162 °.

4,959 mg Sbst.: 13,310 mg CO_2; 2,010 mg H_2O
2,380 mg Sbst.: 0,464 ccm N; 25,5 °; 759 mm
$C_{23}H_{16}N_6$ (376,2) ber. C 73,37; H 4,29; N 22,34
gef. C 73,23; H 4,54; N 22,34

Wenn folgende Formel für obige Verbindung zutrifft, so sollte infolge der Äthylenstruktur auch eine isomere Verbindung auftreten,

was tatsächlich auch der Fall ist. Man gewinnt die isomere Verbindung durch längeres Kochen mit Eisessig sowohl aus XXVII als auch direkt aus XXI mit Phenylhydrazin + Eisessig.

80 mg XXVII in 5 ccm Eisessig unter Rühren gekocht. Im Anfang verhält sich die hellrote Substanz vollständig indifferent. Erst nach 4 Stunden vollzieht sich die Umwandlung, und es kristallisieren beim langsamen Abkühlen rotviolette Nadeln aus, beim schnellen Abkühlen eine teils amorphe Substanz, 80 % d. Th. Unlöslich in niederen Alkoholen, Benzol, Benzin, Eisessig, Essigäther und Chloroform. Umkristallisiert aus viel Pyridin.

5,012 mg Sbst.: 13,475 mg CO_2; 1,920 mg H_2O

$C_{23}H_{16}N_6$ (376,2) ber. C 73,37; H 4,29

gef. C 73,37; H 4,29.

Umwandlung des gelben Phenylhydrazons von XXI in XXVII.

Da sich das hellrote Äthylenflavazol vom gewöhnlichen Phenylhydrazon nur durch Abspaltung von Benzoesäure unterscheidet, ließ sich somit das letztere in das erstere umwandeln.

50 mg des Phenylhydrazons von XXI wurden in Alkohol so lange erhitzt, bis die Lösung zinnoberrot wurde. Beim Einengen kristallisiert XXVII aus (25 mg) und wurde durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identifiziret.

Reduktion des 1-(1'-Phenyl-flavazolyl)-2-benzolazo-äthylens XXVII.

80 mg von XXVII wurden in absol. Äthanol gelöst und zu der Lösung eine äquivalente Menge 5proz. Na-Amalgam portionsweise zugegeben und auf dem Wasserbade erwärmt.

Es trat spontan eine Verfärbung der hellroten Lösung nach dunkelrot auf, erst allmählich trat Aufhellung ein; die Reaktion war dann beendet, wenn die Lösung hellgelb geworden war. Beim Abkühlen kristallisierten gelbe Nadeln aus. Schmelzpunkt 215° nach Verfärbung und unter Zersetzung. Dieselbe Verbindung gewinnt man, wenn die Reduktion mittels Zinks in Eisessig vorgenommen wird. Die gelbe Substanz wurde nicht näher untersucht.

Darstellung des Methyl-phenylhydrazons von XXI.

115 mg von XXI wurden in wenig Benzol gelöst, und zwar wurde soviel Benzol benötigt, als gerade ausreichend war, um die Substanz in der Kälte zu lösen. Dann wurde mit 34 mg Phenylhydrazin unter Rühren und Kühlung versetzt. Die Lösung färbt sich dunkel-

gelb. Nach einer halben Stunde wurde mit wasserfreiem Äther verdünnt und das Hydrazon durch Anreiben zur Kristallisation gebracht. Auswaschen mit reichlich Äther. Schmelzpunkt 110,5—111° zur dunkelroten Flüssigkeit. Im Gegensatz zum Phenylhydrazon sehr beständige Verbindung. Leicht löslich in Benzol und Essigester. Umfällen aus Benzol + Äther.

$[\alpha]_D^{26}$ = — 152,1° (Chloroform; c = 0,730).

4,718 mg Sbst.: 12,535 mg CO_2; 2,020 mg H_2O
2,516 mg Sbst.: 0,359 ccm N; 21,5°; 763 mm
$C_{31}H_{24}O_2N_6$ (512,2) ber. C 72,62; H 4,72; N 16,41
gef. C 72,66; H 4,80; N 16,60

Darstellung des Dihydro-methylphenylosazons von XXI.

80 mg von XXI wurden in einigen ccm Methanol gelöst und mit 120 mg Phenylmethylhydrazin und 0,13 ccm 50proz. Essigsäure versetzt. Es wurde kurz aufgekocht, und beim Abkühlen kristallisieren 75 mg einer gelben Substanz, die unter dem Mikroskop in länglichen, scharfkantigen Blättchen teilweise von rhombischer Gestalt erscheint. Sie ist leichtlöslich in Benzylalkohol und Benzol, fast unlöslich in alipathischen Alkoholen und in Pyridin und läßt sich am besten aus Essigester umkristallisieren. Schmelzpunkt 162—163° unter vorheriger Verfärbung. Die Substanz ist anscheinend optisch inaktiv, jedoch waren zu geringe Mengen vorhanden, um auch hochkonzentrierte Lösungen zu prüfen. Die Analysenzahlen stimmen nicht gut auf ein Osazon, sondern besser auf ein Dihydroosazon.

4,892 mg Sbst.: 12,930 mg CO_2; 2,440 mg H_2O
2,380 mg Sbst.: 0,443 ccm N; 20°; 759 mm
$C_{31}H_{26}N_8$ (510,3) ber. C 72,90; H 5,14; N 21,96
$C_{31}H_{28}N_8$ (512,3) ber. C 72,65; H 5,51; N 21,89
gef. C 72,38; H 5,60; N 21,65

Darstellung des Dinitrophenylhydrazons von XXI.

Da sich das Phenylhydrazon von XXI als äußerst unbeständig erwies, sollte ein ständig definiertes Produkt von XXI hergestellt werden, daher Umsetzung von XXI mit Dinitrophenylhydrazin.

57 mg XXI wurden in wenig warmem Eisessig gelöst, die Lösung auf 40° abgekühlt und mit einer Lösung von 30 mg 2,4-Dinitrophenylhydrazin ebenfalls in der eben ausreichenden Menge Eisessig

gelöst, vermischt. Beim Anreiben fiel das Hydrazon in langen, verfilzten Nadeln aus. Ausbeute 78 mg. Das Dinitrophenylhydrazon ist aber noch unbeständiger als das Phenylhydrazon und färbt sich beim Aufbewahren an der Luft bald dunkel. Es zersetzt sich beim Umkristallisieren aus Eisessig, so daß hier sehr schnell gearbeitet werden muß. Es schmilzt bei 230 ° unter lebhafter Zersetzung.

2,220 mg Sbst.: 0,368 ccm N; 27 °; 750 mm
$C_{30}H_{20}O_6N_8$ (588,2) ber. N 19,04; gef. N 18,62.

Darstellung von Anilen des (1-Phenylflavazolyl-3)-O-benzoylglykolaldehyd XXI.

Als Oxyaldehyd sollte XXI mit o-Phenylendiamin einen Chinoxalinring geben. Es zeigte sich aber, daß nur eine NH_2-Gruppe reagiert, während die andere unverändert bleibt, ähnliche Reaktionen treten auch mit Anilin auf.

Wenn man zur methylalkoholischen Lösung von XXI die berechnete Menge o-Phenylendiamin zugibt, so fällt nach einiger Zeit beim Anreiben eine gelbe Substanz in Blättchen aus.[43]) Gibt man aber zur methylalkoholischen Lösung von XXI, außer o-Phenylendiamin, 50 % Essigsäure und erwärmt kurz zum Sieden, so kristallisiert beim Abkühlen eine Verbindung in dunkelblauen Nadeln aus, die noch eine NH_2-Gruppe — wie durch Salzbildung und Isonitril-Reaktion nachgewiesen wurde — enthält. Sehr schwer löslich in organischen Lösungsmitteln, außer in viel Pyridin. Schmelzpunkt 173,5—175 °. Völlige Analogie zu diesen Versuchen besteht, wenn man XXI mit Anilin umsetzt. Man erhält so einerseits gelbe Schuppen,[43]) andererseits violette Nadeln, die unlöslich in Alkoholen und Essigester sind und bei 193 ° schmelzen. Sie werden am besten durch Lösen in viel Pyridin und tropfenweises Zugeben von Methanol umgefällt. Beim Anreiben kristallisiert die Substanz in schön ausgebildeten violetten Nadeln.

5,139 mg Sbst.: 13,990 mg CO_2; 2,030 mg H_2O
2,622 mg Sbst.: 0,337 ccm N; 26,7 °; 756 mm
$C_{30}H_{21}O_2N_5$ (483,2) ber. C 74,51; H 4,38; N 14,50
gef. C 74,27; H 4,42; N 14,57

Beim Umkristallisieren des violetten Anilids aus Eisessig sowie beim Behandeln desselben mit verdünnten Mineralsäuren tritt eine Verfärbung nach rot und bei längerer Einwirkung nach gelb ein. Beim Einengen der Lösung scheiden sich daraus g e l b e Stäbchen ab, die

43) Vgl. hierzu Formel XXX a der Formeltafel.

sich in Alkohol schwer lösen (Pyrazinderivat?). Umkristallisiert aus wenig Eisessig. Schmelzpunkt 194 °. Die Substanz wurde nicht weiter untersucht.

Spaltung des 3'-Benzoats mit Bleitetraacetat.

1-Phenyl-flavazol-3-aldehyd XXV.

Durch systematische Reihenversuche wurden folgende optimalen Bedingungen für die Spaltung festgelegt: 1,35 g XXII und 1,40 g Bleitetraacetat wurden in 100 ccm thiophenfreiem Benzol etwa eine Viertelstunde unter Rückfluß gekocht. Erst bei Zugabe von Bleitetraacetat erfolgte die Lösung der Substanz. Gleichzeitig schied sich Bleidiacetat ab, in weißen Flocken. Nach dem Abkühlen filtriert man ab und schüttelt die Benzollösung mit Nabicarbonat-Lösung und mit Wasser zur Entfernung der störenden Essigsäure durch. Nach dem Trocknen mit $CaCl_2$ wird die Benzollösung im Vakuum bei 20 ° stark eingeengt. Auch hierbei empfiehlt es sich nicht, das Benzol restlos einzudampfen, da es den Benzoylglykolaldehyd in Lösung hält. Man spült mit dem Rest die ausgeschiedenen Kristalle auf ein Filter und wäscht mit Benzin nach. Die Verbindung ist leichtlöslich in Propanol, Essigester, Eisessig und Benzol, weniger in Alkohol oder Methanol, unlöslich in Benzin.

Umkristallisieren: aus Alkohol schöne hellgelbe Blättchen, aus Eisessig braungelbe Täfelchen, die bei einer Temperatur von 144 ° zu einer dunkelroten Flüssigkeit schmelzen. Der Aldehyd zeigt Fluoreszenz.

4,801 mg Sbst.: 12,335 mg CO_2; 1,650 mg H_2O
2,081 mg Sbst.: 0,377 ccm N; 22 °; 741 mm
$C_{16}H_{10}O\,N_4$ (274,1) ber. C 70,04; H 3,68; N 20,44
gef. C 70,10; H 3,85; N 20,44.

Darstellung der „Phenylhydrazone" von XXV.

Will man direkt zu den Hydrazonen von XXV gelangen, so braucht der Aldehyd nicht isoliert zu werden, sondern man fügt zu der bei der Spaltung von XX anfallenden Benzollösung nach Abfiltrieren des Bleidiacetats die berechnete Menge Phenylhydrazin und erwärmt damit kurze Zeit auf dem Wasserbad. Die Farbe schlägt bald von Gelb nach Orangerot um und die Flüssigkeit trübt sich; beim Abkühlen kristallisieren hellrote Nadeln, die mit Benzin und zuletzt mit wenig Methylalkohol gewaschen werden (70 % d. Th.). Die Verbindung ist löslich in Benzol, Methanol und Essigester, unlöslich in Benzin und hat die Zusammensetzung, wie sie in Formel XXXI ge-

geben wird. Sie wird umkristallisiert aus wenig Benzol und hat dann den Schmelzpunkt 196—197 °. Die gleiche Verbindung erhält man, wenn man direkt von XXV ausgeht und zu der Lösung in Benzol die äquivalente Menge Phenylhydrazin hinzufügt.

4,472 mg Sbst.: 11,840 mg CO_2; 1,800 mg H_2O
2,102 mg Sbst.: 0,451 ccm N; 23,5 °; 763 mm
$C_{22}H_{16}N_6$ (364,2) ber. C 72,49; H 4,43; N 23,08
gef. C 72,64; H 4,53; N 22,81

Die rote Farbe spricht aber gegen das Vorliegen eines normalen Hydrazons, siehe oben. Wenn Formel XXXIa zutreffen sollte, so muß man eine tautomere Verbindung erwarten, welche man auf folgende Weise erhält: Durch Behandeln mit methylalkoholischer Salzsäure geht die hellrote Verbindung XXXIa in die dunkelrote Modifikation XXXIb über, die besonders gut, und zwar in rotvioletten großen Nadeln kristallisiert. Noch besser eignet sich Eisessig für die Umlagerung. Durch Lösen in Eisessig und kurzes Erwärmen vollzieht sie sich sehr schnell. Die dunkelrote Verbindung läßt sich nicht wieder in die hellrote zurückverwandeln. Sie ist wesentlich schwerer löslich in Methanol und Benzol und läßt sich nur aus viel Eisessig umkristallisieren (Nadeln). Schmelzpunkt 225 °. Dagegen ist sie leichtlöslich in Pyridin.

5,067 mg Sbst.: 13,340 mg CO_2; 2,030 mg H_2O;
1,990 mg Sbst.: 0,390 ccm N; 21 °; 759 mm
$C_{22}H_{16}N_6$ (364,2) ber. C 72,49; H 4,43; N 23,08
gef. C 72,11; H 4,50; N 22,72

Daß es sich hierbei wirklich um zwei isomere Formen handelt, kann man noch aus folgender Tatsache erkennen. Die violette Modifikation entsteht auch beim Schmelzen der hellroten Form XXXIa. Erhitzt man die abgekühlte und rekristallisierte Schmelze von neuem, so verflüssigt sie sich erst wieder bei 223 °.

Direkte Spaltung des Trioxypropylflavazols mit Bleitetraacetat XXV.

Die Darstellung von XXV gelingt auch durch direkte Spaltung von XVI mit Bleitetraacetat.

6,5 g XVI werden in 250 ccm absol. Benzol suspendiert und dann mit 9 g Bleitetraacetat versetzt und auf dem Wasserbade solange erwärmt, bis fast alles gelöst wird und aus der Lösung sich die ausgeschiedenen weißen Flocken (Diacetat) nicht mehr vermehren (etwa 1 Stunde). Es tritt im Anfang geringer Formaldehyd auf und etwa 0,9 g Ausgangsmaterial bleibt ungelöst. Die Benzollösung wird

mit Wasser mehrmals durchgewaschen, getrocknet und im Vakuum (30 °) eingeengt. Hierbei kristallisiert der Aldehyd in einer Ausbeute von 3,8 g aus (72 % d. Th.). Er erwies sich als identisch mit dem bereits beschriebenen.

Darstellung des „Methyl-phenylhydrazons" von XXV.

Da das Methyl-phenylhydrazon eine Azostruktur nicht ausbilden kann, war es von Interesse, diesen Versuch durchzuführen.

0,1 g XXV wurde durch mäßiges Erwärmen in wenig Benzol gelöst. Hierzu wurde die berechnete Menge Methyl-phenylhydrazin, ebenfalls in wenig Benzol gelöst, hinzugefügt. Nach kurzem Aufkochen schieden sich beim Abkühlen ziegelrote Nadeln — 90 mg — ab. Sie sind leicht löslich in Benzol, schwerlöslich in Methyl- und Äthylalkohol, unlöslich in Benzin.

Umkristallisieren: aus Benzol, absol. Alkohol, woraus die Substanz in ziegelroten Nadeln kristallisiert. Schmelzpunkt 185 °.

4,893 mg Sbst.: 13,140 mg CO_2; 2,110 mg H_2O
2,166 mg Sbst.: 0,429 ccm N; 23 °; 739 mm
$C_{23}H_{18}N_6$ (378,2) ber. C 72,98; H 4,80; N 22,22
gef. C 73,28; H 4,83; N 22,19

Da es sich hierbei auch um eine intensiv gefärbte Substanz handelt, wurde diese in Analogie zu den bisherigen Versuchen mit Eisessig behandelt, um eine isomere Verbindung zu isolieren. Tatsächlich gingen durch Erhitzen mit Eisessig die ziegelroten Nadeln in violette über, die ebenso prächtig kristallisierten wie die Homologen des vorigen Versuchs. Es zeigten sich aber doch prinzipielle Unterschiede im Verhalten dieser Substanz:

1. Bei 70—75 ° tritt spontan eine Umwandlung ein, indem sich die violette Verbindung aufhellt. Die Farbe ist die gleiche wie die der ziegelroten Verbindung, und sie schmilzt auch bei 185 ° und zeigt keine Depression mit der hellroten XXXII.
2. Während die dunkelviolette Substanz sich aus wenig verdünntem Eisessig gut umkristallisieren läßt, geht sie beim Behandeln mit absol. Benzol in die helle Modifikation über, und zwar findet der Umschlag bereits in der Kälte statt. Dieses Verhalten ist grundverschieden von den im vorigen Versuch beschriebenen Verbindungen XXXIa und b, so daß man hier von einer Mesomerie sprechen kann.

Darstellung des 2,4-Dinitro-phenylhydrazon von XXV.

Zu einer heißen Lösung von 0,1 g XXV in Eisessig setzt man eine heiße Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin, und zwar die berechnete Menge, ebenfalls in Eisessig gelöst, hinzu. Es entsteht zunächst ein amorpher orangeroter Niederschlag. Bei fortgesetztem Kochen löst er sich aber wieder auf, und die Farbe schlägt nach gelb um. Beim Abkühlen kristallisieren dann 120 mg langer, sehr dünner, verfilzter g e l b e r Nadeln aus. Die Verbindung ist unlöslich in Alkali, verdünnten und starken Mineralsäuren, schwerlöslich in Methanol und anderen aliphatischen Alkoholen, Essigester, löslich in viel heißem Eisessig oder viel Benzol. Umkristallisiert aus Benzol Schmelzpunkt 271—272 °.

5,031 mg Sbst.: 10,750 mg CO_2; 1,480 mg H_2O
2,047 mg Sbst.: 0,439 ccm N; 23,5 °; 752 mm
$C_{22}H_{14}O_4N_8$ (454,2) ber. C 58,13; H 3,11; N 24,67
gef. C 58,30; H 3,29; N 24,43

Diese Verbndiung ist im Gegensatz zu den vorigen reingelb und läßt sich auch durch stundenlanges Kochen mit Eisessig nicht in eine rote Modifikation umwandeln.

Die Isolierung des 2,4-Dinitro-phenylhydrazons des Benzoyl-glykolaldehyds und Abtrennung von dem obigen Dinitro-phenylhydrazon gelang auf Grund der Löslichkeitsunterschiede der beiden Hydrazone in 50 % Essigsäure, worin dasjenige von XXV nicht löslich ist. Die nach der Spaltung anfallende filtrierte Benzollösung wird mit der 2 Mol. entsprechenden Menge 2,4--Dinitro-phenylhydrazin versetzt und einige Zeit unter Rückfluß erwärmt. Beim Abkühlen scheidet sich ein gelber, voluminöser Niederschlag ab, der das ganze Gefäß erfüllt. Unter dem Mikroskop sind deutlich die beiden verschiedenen, charakteristischen Kristallformen der Dinitro-phenylhydrazone von XXV und XXVI zu erkennen.

Das Gemisch wird zunächst einmal aus Eisessig umkristallisiert. Den ausgefallenen Niederschlag, der hauptsächlich aus dem Dinitrophenylhydrazon von XXV besteht, kocht man nochmals mit 50 % Essigsäure aus; vereinigt die beiden Filtrate und dampft sie im Vakuum erheblich ein. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abermals mit heißer 50proz. Essigsäure ausgezogen und mit dem vorhergehenden Filtrat vereinigt. Man wiederholt den Vorgang so oft, bis aus der heißen 50proz. Essigsäure das reine 2,4-Dinitro-phenylhydrazon von XXVI in primatischen Kristallen vom Schmelzpunkt 185 ° (siehe weiter unten) herauskommt.

Monoacetyl-Derivat des Trioxypropyl-flavazols XVI.

Zum Schluß sei noch über eine Substanz berichtet, die zufällig isoliert werden konnte, nämlich aus den Eisessig-Mutterlaugen, aus denen das Trioxypropyl-flavazol beim Umkristallisieren abgetrennt wurde. Da der Eisessig wahrscheinlich nicht frei war von Acetanhydrid, wurde ein geringer Teil von XVI acetyliert. Hierdurch ist die Löslichkeit der neuen Substanz in Eisessig stark erhöht, so daß sie vollkommen in Lösung bleibt. Erst bei der restlosen Aufarbeitung der Mutterlauge, d. h. nach erheblichem Einengen, kristallisierte sie aus.

Sehr leicht löslich in Eisessig, leicht löslich in Alkohol. Umkristallisiert aus Methanol, woraus sie in Prismen vom Schmelzpunkt 160,5—161 ° kristallisiert.

$[\alpha]_D^{25}$ = — 14,3 ° (Chloroform c = 1,112).

5,184 mg Sbst.: 12,085 mg CO_2; 2,330 mg H_2O
2,139 mg Sbst.: 0,267 ccm N; 22 °; 755 mm
$C_{20}H_{18}O_4N_4$ (378,2) ber. C 63,46; H 4,80; N 14,81
gef. C 63,61; H 5,03; N 14,34

Es wurde nicht näher untersucht, wo sich die Acetylgruppe befand; bei der Acetonierung wurde sie abgespalten, und es resultierte die Acetonverbindung XVIII.

Versuche zur Darstellung des O-Benzoyl-glykol-aldehyds XXVI.

Tetra-benzoyl-i-erythrit.

0,6 g feingepulverter i-Erythrit wurden in 30 ccm Pyridin suspendiert und mit 3,5 g Benzoylchlorid (5 Mol.) versetzt, wobei erhebliche Erwärmung eintrat. Am nächsten Tag wurde die Hauptmenge des Pyridins, welche ein schwachrötliches Aussehen hat, im Vakuum abdestilliert und der Sirup in 800 ccm Eiswasser gegossen, durchgeknetet und einige Stunden unter wiederholter Erneuerung des Wassers der Kristallisation überlassen. Rohprodukt 2,6 g = 98 % d. Th. Das Benzoat ist sehr schwer löslich in Methanol, etwas leichter in Äthanol, wird dagegen leicht von Essigester und Benzol aufgenommen. Es ist vollständig unlöslich in H_2O. Größere Mengen kann man direkt aus Benzol umkristallisieren, während man kleine Mengen zweckmäßig in wenig Benzol löst und sie durch langsamen Zusatz von Benzin oder Alkohol zur Abscheidung bringt. Aus Benzol

kristallisiert das Tetrabenzoat in feinen Nadeln vom Schmelzpunkt 188—188,5 °.

4,866 mg Sbst.: 12,705 mg CO_2; 2,150 mg H_2O
$C_{32}H_{26}O_8$ (538,2) ber. C 71,35; H 4,87
gef. C 71,23; H 4,94

Partielle Benzoylierung des i-Erythrits.

Zu einer gut gekühlten Lösung von 6,1 g Erythrit in 120 ccm absol. Pyridin tropft man langsam unter starkem Turbinieren im Laufe von 30 Minuten 14 g Benzoylchlorid (2 Mol.), man achtet auf eine sofortige gute Verteilung des Benzoylchlorids. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluß bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Am nächsten Morgen wird die Hauptmenge des Pyridins im Vakuum abdestilliert, und zwar bei möglichst geringer Temperatur, und der dünne Sirup in viel Eiswasser gegossen. Unter öfterer Erneuerung des Wassers wird er gut duchgeknetet, bis die Masse duchgehend kristallisiert ist. Rohprodukt 15—16 g. Das gut gewaschene und getrocknete Material kocht man mit etwa 300 ccm Alkohol kurz auf, wobei die Hauptmenge in Lösung gehen soll, aber ein Rest von 0,5 g Tetrabenzoat ungelöst bleiben muß. Die alkoholische Lösung läßt man in einem Becherglas offen stehen, damit der Alkohol allmählich verdunsten kann. Man erhält so nach drei Tagen drei Fraktionen. Nach dem ersten Tage haben sich 8 g derbe Prismen des 1,4-Dibenzoates abgeschieden, denen noch vereinzelte Nadeln des Tribenzoates beigemischt sind. Diese Fraktion gab nach einmaligem Umkristallisieren aus absol. Alkohol (8 g in 60 ccm) beim Abkühlen 6 g reines 1,4-Dibenzoat vom Schmelzpunkt 148 °, welches bei langsamem Abkühlen sich in schön ausgebildeten hexagonalen Prismen abscheidet. Zeit für die Kristallisation: etwa 30 Minuten.

4,856 mg Sbst.: 11,615 mg CO_2; 2,390 mg H_2O
$C_{18}H_{18}O_6$ (330,1) ber. C 65,42; H 5,50
gef. C 65,26; H 5,51

Nach weiteren 24 Stunden scheiden sich aus der Mutterlauge der ersten Fraktion 1,8 g Nadeln ab, die hauptsächlich aus dem Tribenzoat bestehen. Reste des Dibenzoats entfernt man durch Umkristallisieren aus einer unzureichenden Menge Methanol, wobei diese ungelöst bleiben. Bei langsamem Abkühlen scheidet sich das Tribenzoat in langen Nadeln vom Schmelzpunkt 108—108,5 ° ab.

5,291 mg Sbst.: 13,400 mg CO_2; 2,460 mg H_2O
$C_{25}H_{22}O_7$ (434,2) ber. C 69,10; H 5,11
gef. C 69,20; H 5,21

Spaltung des 1,4-Dibenzoats mit Bleitetraacetat.

Eine Lösung von 6 g 1,4-Dibenzoats in 300 ccm trockenem Benzol wurde mit der äquivalenten Menge Bleitetraacetat anderthalb Stunden auf dem Wasserbade unter Rückfluß erwärmt. Nach Abfiltrieren des ausgeschiedenen Bleidiacetats wird die Benzollösung zwecks Entfernung der Essigsäure mit wässeriger Bicarbonatlösung und dann mit Wasser ausgeschüttelt; nunmehr dampft man das Benzol im Vakuum vollständig ab, bis ein fast farbloser Sirup zurückbleibt, der in Wasser schwer löslich ist. Er zeigt die typischen Aldehydreaktionen: Reduktion Tollenscher Silberlösung und kalter Fehlingscher Lösung, Rötung Fuchsinschwefliger Säure.

Trotz mannigfacher Operationen ließ sich der Sirup nicht zur Kristallisation bringen, so daß im Laufe der weiteren Untersuchungen mit ihm selbst gearbeitet werden mußte. Aus der eingeengten Benzollösung, welche nach der Spaltung anfiel, kristallisierte über Nacht eine sehr geringe Menge des isomeren Dibenzoats vom Schmelzpunkt 142 °, der sich trotz Umkristallisieren aus Alkohol nicht erhöhen ließ.

4,512 mg Sbst.: 10,805 mg CO_2; 2,250 mg H_2O

$C_{18}H_{18}O_6$ (330,1) ber. C 65,42; H 5,50

gef. C 65,33; H 5,58

Phenylhydrazon des O-Benzoyl-glykolaldehyds.

0,3 g des Sirups werden mit einer Lösung von 0,2 g Phenylhydrazin in 8 ccm Alkohol in der Kälte vermischt. Nach etwa einer halben Stunde wurde die Lösung tropfenweise mit Wasser bis zur beginnenden, bleibenden Trübung versetzt. Nach Anreiben kristallisierten 0,35 g gelblichweißer Blättchen, die in Wasser unlöslich sind, dagegen von Alkohol, Essigester und Benzol aufgenommen werden. Beim Umkristallisieren ist jegliche Erwärmung zu vermeiden, da sich das Phenylhydrazon sofort zersetzt, nur Umfällen in der Kälte führt zum Ziel. Zur Reinigung löst man in möglichst wenig kaltem absol. Alkohol und fällt durch vorsichtigen Zusatz von 50 % Alkohol. Die reine Substanz ist farblos. (Blättchen.) Schmelzpunkt 80—81 °. Sie verfärbt sich schon beim Aufbewahren an der Luft und geht dabei allmählich in braune, undefinierte Produkte über. Beim Erwärmen tritt Verschmierung zu einem stark riechenden, dunkelbraunen Sirup ein.

5,186 mg Sbst.: 13,445 mg CO_2; 2,590 mg H_2O

2,395 mg Sbst.: 0,220 ccm N; 23 °; 761 mm

$C_{15}H_{14}O_2N_2$ (254,1) ber. C 70,83; H 5,55; N 11,02

gef. C 70,95; H 5,61; N 10,89

2,4-Dinitro-phenylhydrazon des O- Benzoyl-glykolaldehyds.

0,3 g des Sirups wurden mit 0,4 g 2,4-Dinitro-phenylhydrazin in 30 ccm Alkohol und 3 ccm Eisessig vermischt und auf dem Wasserbade erwärmt, bis Lösung eingetreten ist. Nach einiger Zeit begann die Kristallisation des gelben Hydrazons, während die roten Nadeln des Hydrazins allmählich verschwanden. Beim Abkühlen scheiden sich 0, 55 g dunkelgelber prismatischer Kristalle ab. Die Substanz ist schwerlöslich in Alkohol und 50 % Essigsäure, leichtlöslich in heißem Eisessig. Zwecks Reinigung kocht man das Rohprodukt mit 50 % Essigsäure und gibt in kleinen Portionen Eisessig bis zur vollständigen Lösung der Substanz hinzu. Schmelzpunkt der reinen Verbindung 185 ° ohne Zersetzung zu einer dunkelroten Flüssigkeit. Das Dinitro-phenylhydrazon des O-Benzoyl-glykolaldehyds ist eine sehr beständige und gut kristallisierende Verbindung, welche sich zur Charakterisierung desselben ausgezeichnet eignet.

5,074 mg Sbst.: 9,755 mg CO_2; 1,630 mg H_2O
2,043 mg Sbst.: 0,285 ccm N; 22,5 °; 761 mm
$C_{15}H_{12}O_6N_4$ (344,1) ber. C 52,31; H 3,51; N 16,28
gef. C 52,46; H 3,60; N 16,12

II. Versuche zur Synthese.

1-Phenyl-flavazol-3-carbonsäure. XXXVII.

Die Oxydation des 1-Phenyl-3-trioxypropyl-flavazols mit $KMnO_4$ führte nicht zum Ziel, da XVI dagegen beständig war und sich auch zu wenig in Aceton löste. Die Oxydation gelang mit Chromsäure in Eisessig.

1,1 g XVI werden in 15 ccm Eisessig (indifferent gegen CrO_3) in der Siedehitze gelöst. Dann werden unter Fortnahme der Flamme 0,5 g CrO_3 ebenfalls in 10 ccm Eisessig gelöst, vorsichtig in kleinen Portionen hinzugegeben. Die Lösung färbt sich grün und bleibt freiwillig weiter im Sieden. Wenn die Reaktion nachläßt, gibt man noch weitere 1 g CrO_3 in kleinen Portionen hinzu, wobei aber die Reaktion nicht zu stürmisch sein soll. Nachdem alles hinzugegeben, kocht man noch einmal kurz auf und überläßt die Lösung — gut gekühlt — 24 Stunden sich selbst. Hierbei scheiden sich 0,65 g Carbonsäure (etwa 70 % d. Th.) in langen Nadeln ab, die unlöslich in H_2O, schwerlöslich in Alkohol, aber leichter löslich in Eisessig sind. Umkristallisiert aus der 20fachen Menge Eisessig. Beim langsamen Abkühlen kristallisiert die Carbonsäure in großen, lanzettförmigen Nadeln. Schmelzpunkt 244 ° unter Gasentwicklung, ohne daß aber

vorher Verfärbung eintritt. Die Carbonsäure bildet ein in Nadeln gut kristallisierendes, gelbes Kaliumsalz. Aus unreinen Lösungen der Säure, welche man erhält, indem verschiedene unreine Flavazolabkömmlinge oxydiert werden, läßt sich XXXVII am besten über dieses Kaliumsalz reinigen, da es in der Hitze sich in 50 % Alkohol löst.

4,646 mg Sbst.: 11,270 mg CO_2; 1,510 mg H_2O
2,756 mg Sbst.: 0,462 ccm N; 21 °; 760 mm
$C_{16}H_{10}O_2N_4$ (290,1) ber. C 66,18; H 3,47; N 19,76
gef. C 66,20; H 3,64; N 19,46

Oxydation des 1-Phenyl-flavazolaldehyds XXXVI zur Säure XXXVII.

Da sich der Aldehyd äußerst stabil gegen die üblichen Oxydationsmittel erwies, wurde seine Oxydation zur Carbonsäure ebenfalls durch Chromsäure-Eisessig-Gemisch bewirkt.

1,37 g Aldehyd XXXVI werden in 10 ccm Eisessig heiß gelöst. Hierzu werden 0,5—0,6 g CrO_3, in 20 ccm Eisessig gelöst, heiß dazugegeben. Nunmehr wird unter Rückfluß gekocht, bis die Lösung eine rein grüne Farbe angenommen hat (etwa 10 Minuten). Beim Abkühlen kristallisiert die Säure in schönen langen, gelben Nadeln aus (0,85 g). Aus der Mutterlauge konnten noch weitere 0,25 g der Säure gewonnen werden. Sie erwies sich in Eigenschaften und Schmelzpunkt vollkommen identisch mit der bereits im vorigen Versuch beschriebenen.

2,905 mg Sbst.: 0,493 ccm N; 21 °; 755 mm
$C_{16}H_{10}O_2N_4$ (290,1) ber. N. 19,76; gef. N 19,57

1-Phenyl-flavazol-3-carbonsäureäthylester XXXVII a.

0,45 g Flavazolcarbonsäure XXXVII wurden in 30 ccm absol. Äthanol, das 1 % Chlorwasserstoffgas enthielt, zwei Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbade erwärmt. Beim Abkühlen kristallisiert der Ester in schön ausgebildeten hellgelben Nadeln, 0,41 g. Sehr leicht löslich in Benzol und Essigester, leicht löslich in der Wärme in Eisessig (Prismen). Löslich in Alkohol und daraus umkristallisiert (50fache Menge). Schmelzpunkt 168 ° ohne Zersetzung. Der Ester zeigt in Chloroform grüne Fluoreszenz.

5,295 mg Sbst.: 13,240 mg CO_2; 2,140 mg H_2O
2,358 mg Sbst.: 0,355 ccm N; 22 °; 760 mm
$C_{18}H_{14}O_2N_4$ (318,1) ber. C 67,90; H 4,44; N 17,61
gef. C 68,23; H 4,52; N 17,42

1-Phenyl-5-pyrazolon-3-carbonsäureäthylester XXXIX.

Da nach dem Verfahren von Wislicenius[26]) die Ausbeute zu wünschen übrig ließ, wurde der Ringschluß zum Pyrazolon mittels katalytischer Wirkung von KOH vorgenommen. *2* g des Phenylhydrazons des Oxalessigesters wurden in der vierfachen Menge absol. Alkohol gelöst und mit 0,05 ccm 33% KOH versetzt. Nach einer Erwärmung von 15 Minuten war der Ringschluß bereits vonstatten gegangen. Nach dem Abkühlen wird etwas verdünnter KOH zugegeben und dann Wasser, bis die entstehende Trübung gerade wieder verschwindet. Nun wird unter häufigem Anreiben mit verdünnter HCl congosauer gemacht. Dabei tritt Ausscheidung des Pyrazolons ein, das je nach der Kristallisationsgeschwindigkeit in Nadeln oder in länglichen Blättchen auskristallisiert. Es wird zunächst mt viel verdünntem Alkohol und dann mit wenig Äther gewaschen, bis die Substanz rein weiß ist. Schmelzpunkt der reinen Verbindung 180—182°. Ausbeute 1,35 g. Eigenschaften und Schmp. sind identisch mit der von Wislicenus hergestellten Verbindung.

Darstellung des 1-Phenyl-4-oximino-5-pyrazolon-3-carbonsäureäthylester XVII.

1,5 g des Pyrazolons XXXIX werden in *25* ccm *3,5* n-KOH gelöst und mit 0,75 g $NaNO_2$ versetzt. Nach guter Kühlung wird die Mischung langsam in dünnem Strahl in ebenfalls dauernd gekühlte verdünnte HCl gegossen, so daß die Reaktion immer sauer bleibt, dabei fällt das Oxim in winzigen gelben Nädelchen aus. Ausbeute 1,75 g. Es ist sehr schwerlöslich in H_2O und Benzol, unlöslich in Benzin, löslich in Alkoholen, Essigester und Eisessig sowie Alkali. Es löst ich in konzentrierter H_2SO_4 mit blutroter Farbe. Es schmilzt nach Umkristallisieren aus der 10—15fachen Menge Alkohol (balkenartige Kristalle) bei 171—172 ° unter Zersetzung.

0,1333 g Sbst.: 0,2710 g CO_2; 0,0534 g H_2O

$C_{12}H_{11}O_4N_3$ (261,1) ber. C 55,15; H 4,25

gef. C 55,45; H 4,43

Unterläßt man bei der Reaktion das Kühlen, so resultiert dabei die kirschrote Oximo-pyrazolon-carbonsäure, welche identisch ist mit der bereits von Chatteway und Humphrey[31]) hergestellten Verbindung. Die Carbonsäure wandelt sich allerdings beim Umkristallisieren aus Methanol in eine gelbe Form um, die Solvatalkohol enthält, der äußerst leicht an der Luft abgegeben wird. Noch schneller tritt Abspaltung des Alkohols bei Anwesenheit von Feuchtigkeit auf. Dieses merkwürdige Verhalten wird beim Umkristallisieren aus Äthanol nicht beobachtet.

Kuppelung des Oxims XLII mit o-Phenylendiamin.

1. 1 g des Oxims wurde analog der Darstellung des Tetraoxybutylchinoxalins I mit den entsprechenden Mengen o-Phenylendiamin, Borsäure und Essigsäure in 25 ccm Methanol im CO_2-Strom $4^1/_2$ Stunden auf dem Wasserbade erwärmt.
   Beim Sieden tritt bereits eine Verfärbung auf, und nach einer Stunde haben sich auf dem Boden dunkelgelbe Kristalle angesammelt. Schmelzpunkt 255 °. Sehr schwer löslich in Alkohol, Essigester und anderen bekannten organischen Lösungsmitteln. Umzukristallisieren aus Benzylalkohol (Blättchen). Schmelzpunkt 260 °. Die Substanz ist löslich in Alkali und gibt mit H_2SO_4 eine dunkelweinrote Farbreaktion. Sie scheint sowohl die Amino-Gruppe (löslich in verdünnten Säuren) als auch die Isonitroso-Gruppe (löslich in Alkali) noch zu besitzen. Es handelt sich hierbei lediglich um ein Additionsprodukt.
   2,270 mg Sbst.: 0,337 ccm N; 24 °; 763 mm
   $C_{18}H_{19}O_4N_5$ (369,2) ber. N 18,98; gef. 19,08
2. Wie oben, jedoch ohne Borsäure und Essigsäure. 2,95 g Oxim + 1,2 g Phenylendiamin wurden in 100 ccm absol. Alkohol $4^1/_2$ Stunden unter CO_2 Einleiten auf dem Wasserbade erwärmt. Dieselben braungelben Blättchen.
3. Nunmehr wurde versucht, die Isonitroso-Gruppe durch Kochen mit 2n-H_2SO_4 und in Gegenwart von Acetaldehyd als Abfangssubstanz, abzuspalten. Hierbei wurde bei geringem Einwirken das Ausgangsmaterial zurückgewonnen und bei mehrtägigem Kochen trat Verschmierung ein.
4. Wie 3., nur in Gegenwart von o-Phenylendiamin. 1,3 g Oxim wurden mit 0,55 g o-Phenylendiamin in 30 ccm 2n-H_2SO_4 48 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das sich zuerst bildende braungelbe Additionsprodukt ging allmählich in braunrote Klumpen über. Es trat Verseifung ein. Schmelzpunkt der aus Nitrobenzol umkristallisierten Substanz 260—265 ° unter starker Zersetzung.
5. Die gleiche Substanz erhält man, wenn man direkt mit Oximopyrazoloncarbonsäure arbeitet.
   2,67 g Isonitroso-pyrazoloncarbonsäure werden mit 1,09 g o-Phenylendiamin, 1,2 g Borsäure und 0,01 Mol. Essigsäure in 50 ccm Methanol 4 Stunden in CO_2-Atmosphäre erwärmt. Man erhält so 0,8—1 g Additionsverbindung.
   2,010 mg Sbst.: 0,358 ccm N; 25 °; 765 mm
   $C_{16}H_{15}O_4N_5$ (341,2) ber. N 20,53; gef. N 20,54

Darstellung der salzartigen Anlagerungsverbindung von o-Phenylendiamin an Isonitroso-pyrazoloncarbonsäure.

0,267 g der Säure werden in 2 ccm Alkohol gelöst und auf 20 ° abgekühlt. Dazu wird 0,220 g o-Phenylendiamin auf einmal hinzugefügt. Es fällt sofort ein hellgelber, voluminöser Niederschlag aus. 0,31 g. Die Verbindung ist leichtlöslich in Alkoholen und Eisessig, weniger in heißem Wasser. Sie wird — zwar verlustreich — aus der 20fachen Menge Methanol umkristallisiert, woraus es in schön ausgebildeten, langen Nadeln kristallisiert, rationeller ist das Umkristallisieren aus der 50fachen Menge heißen Wassers. Doch scheint dabei das Produkt nicht einheitlich zu sein, da sich neben den gelben auch orangefarbene Kristalle zeigten.

Schmelzpunkt der reinen Verbindung unter Zersetzung 161 °. Die H_2SO_4-Farbreaktion ist braunrot. Das Salz wird im Gegensatz zu der oben beschriebenen Verbindung beispielsweise durch 5n-HCl in seine Komponenten zerlegt.

4,892 mg Sbst.: 10,120 mg CO_2; 1,950 mg H_2O
2,034 mg Sbst.: 0,365 ccm N; 26 °; 754 mm
$C_{16}H_{15}O_4N_5$ (341,2) ber. C 56,29; H 4,43; N 20,53
gef. C 56,44; H 4,43; N 20,32

Einwirkung von Nitroso-dimethylanilin auf Pyrazolon-carbonsäureester, Darstellung des Dipyrazolyl-Derivats XL.

1,5 g Nitroso-dimethylanilin werden in 10 ccm Alkohol heiß gelöst, und dann wird hierzu eine Lösung von 2,3 g Pyrazoloncarbonsäureester in 20 ccm Alkohol in kleinen Portionen hinzugegeben. Die Lösung färbt sich in der Siedehitze schwarzgrün. Allerdings setzt die Reaktion nicht so stürmisch ein, wie bei Sachs beschrieben wird,[32]) erst nach 10 Minuten beginnt aus der siedenden Lösung eine Kristallisation. Unter dem Mikroskop konnten hierbei zwei Substanzen erkannt werden: stahlblaue, helle größere Nadeln und winzige verfilzte intensiv dunkelblaue Nädelchen, die im auffallenden Licht dunkelrot aussahen und nur spärlich vorhanden waren. Nach einer halben Stunde Erwärmens gewann man nach Abkühlen 2 g Rohprodukt. Die bläuliche Substanz wurde nach Umktristallisieren aus der 20fachen Menge Nitrobenzol rein weiß und bildet in Büschel angeordnete stumpfe Nadeln, welche im Schmelzpunkt und in den Eigenschaften mit der bereits von S. Ruhemann[28]) gefundenen vollständig übereinstimmt. Die Substanz gibt mit Nitrit eine Pyrazolblau-Reaktion.

5,126 mg Sbst.: 11,740 mg CO_2; 2,370 mg H_2O
3,038 mg Sbst.: 0,325 ccm N; 23 °; 759 mm
$C_{24}H_{22}O_6N_4$ (462,2) ber. C 62,31; H 4,81; N 12,12
gef. C 62,50; H 5,17; N 12,31

Trotzdem durch die Analyse und die Eigenschaften obige Verbindung schon weitgehend charakterisiert war, wurde sie durch Acetylierung noch einmal unterstrichen.

0,33 g der Leukoindigoverbindung XL wurden in der 10fachen Menge Acetanhydrid eine halbe Stunde unter Rückfluß erhitzt. Beim mäßigen Verdünnen mit Wasser kristallisiert eine weiße Substanz, welche im Gegensatz zum Ausgangsmaterial verhältnismäßig leicht löslich in Alkoholen und Eisessig ist. Sie kann gut aus schwach verdünntem Eisessig umkristallisiert werden, woraus die Verbindung in schönen, derben Prismen kristallisiert. Schmelzpunkt 169 ° ohne Zersetzung.

2,959 mg Sbst.: 0,264 ccm N; 24,5 °; 759 mm
$C_{28}H_{26}O_8N_4$ (546,2) ber. N 10,26; gef. 10,22

Um zu den dunkelblauen Kristallen, die bei der Kondensation des Pyrazolons mit Nitroso-dimethylanilin anfallen, zu gelangen, muß man das Rohprodukt mit der 10fachen Menge Pyridin heiß ausziehen, dabei geht der Leukoindigo in Lösung, während die dunkelblauen Kristalle zurückbleiben, XLI. Die Verbindung ist äußerst beständig und sublimiert bei etwa 400 °, ohne zu schmelzen. Wahrscheinlich handelt es sich um den Indigo XLI $C_{24}H_{22}O_6N_4$, da er durch Na-Amalgam entfärbt wird. Seine Bildung ist als weitere Oxydation des Leukoindigos durch Nitroso-dimethylanilin aufzufassen; allerdings bildet er sich in ganz untergeordneter Menge, so daß weitere Untersuchungen sich nicht lohnten.

Anwendung der Selendioxyd-Oxydation auf Pyrazolone.

1. Pyrazoloncarbonsäureäthylester.

0,12 g des Esters werden in 5 ccm Alkohol gelöst und mit 0,055 g SeO_2 versetzt. Die Lösung wird kurze Zeit im Sieden gehalten. Schon nach wenigen Minuten kristallisiert aus der heißen Lösung der Leukoindigo XL in sehr schön ausgebildeten Kristallen und rein weiß aus (0,1 g).

2. Pyrazoloncarbonsäure.

0,1 g der Säure wird in 5 ccm Alkohol gelöst und entsprechend mit 0,055 g SeO_2 behandelt. Beim Abkühlen kristallisieren farblose,

schön ausgebildete prismatische Kristalle, die unschmelzbar sind. In Analogie zum vorigen Versuch wird man ihnen auch eine Leukoindigo-Struktur zuschreiben müssen, da sie auch durch Behandeln mit $NaNO_2$ eine Pyrazolblau-Reaktion zeigen.

3. Methyl-phenyl-pyrazolon.

a) 0,170 g Methyl-phenyl-pyrazolon werden in 2 ccm Alkohol gelöst und mit 0,110 g SeO_2 versetzt. Beim Erwärmen tritt in der Siedehitze eine Trübung auf, und es beginnt aus der Lösung eine Ausscheidung von weißen Blättchen. Man unterbricht nunmehr das Erhitzen und läßt abkühlen. Ausbeute 60 mg der Leukoindigo-Verbindung, die bereits von K n o r r[33]) beschrieben ist. Umkristallisierbar aus wenig Benzylalkohol. Schmelzpunkt unter Verfärbung ab 240 ° bei 285—290 °, XLVI.

6,396 mg Sbst.: 0,9114 ccm N; 18 °; 747 mm

$C_{20}H_{18}O_2N_4$ (346,2) ber. N 16,19; gef. N 16,43

b) Bei Einwirken von SeO_2 auf das Pyrazolon in siedendem Eisessig kristallisieren im Gegensatz zum vorigen Versuch schön ausgebildete, rotviolette Nadeln, welche tiefdunkelblaue Lösungen geben. Zersetzungspunkt 242—244 °, nachdem die Substanz schon ab 230 ° beträchtlich in sich zusammengesunken ist. Es handelt sich um das auch schon von K n o r r beschriebene[33]) Pyrazol-blau, welches auf diesem Wege bequem hergestellt werden kann, XLVII.

1,942 mg Sbst.: 0,272 ccm N; 25 °; 754 mm

$C_{20}H_{16}O_2N_4$ (344,2) ber. N. 16,28; gef. N 15,93

Darstellung des 1-Phenyl-3-methyl-4,5-diketo-pyrazolins XLIV.

Es wurde nach den Angaben von F. S a c h s und H. B a r s c h a l l[32]) gearbeitet und durchweg die Ausbeute und die Schmelzpunkte bestätigt. Da die Vorschrift aber äußerst knapp ist, wird diese hier noch einmal ausführlicher wiedergegeben.

5 g von dem (N-Dimethyl)-anilid des 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolons werden in 300—400 ccm Äther gelöst. Auf teilweise ungelöste Reste nehme man keine Rücksicht. Nun werden 100 ccm 5n-H_2SO_4 hinzugegeben und etwa 2 Stunden geschüttelt. Nach 1 Stunde wird die H_2SO_4 erneuert. Die Ätherschicht hat dann eine hellbraune Farbe und die letzten Reste des Pyrazolons sind aufgelöst. Nach dem Abtrennen des Äthers und m e h r m a l i g e m Auswaschen mit Wasser wird der Äther mit $CaCl_2$ getrocknet und daraufhin im Vakuum abdestilliert. Es hinterbleibt ein dunkles Öl, welches alsbald erstarrt.

Da die Darstellung des Di-ons kein besonderes Interesse hatte, wurde im Laufe der weiteren Untersuchung mit der Lösung des anfallenden Öles gearbeitet.

Darstellung des „Azins" von Sachs XLV
(o-Amino)-anilid des 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolons.

Zur heißen Lösung des Di-ons in Alkohol gibt man die entsprechende Menge o-Phenylendiamin (ber. auf die theoretische Menge des Di-ons) und erwärmt auf dem Wasserbade. In der Siedehitze setzt man einige ccm 50% Essigsäure zu und erwärmt weiter. Die Lösung wird augenblicklich hell, und schon nach kurzer Zeit scheiden sich orangefarbene Kristalle in Prismenform ab, welche sich rasch vermehren. Nach dem Abkühlen gewinnt man somit aus einem Ansatz von 5 g N-Dimethyl-anilid 3,7 g Rohprodukt XLV. Der Schmelzpunkt der orangeroten Verbindung, die sich dabei teilweise zersetzt, liegt bei 223° (Sachs: 225°). Sie ist löslich in Eisessig, weniger in Alkohol und läßt sich aus Äthanol umkristallisieren. Mit konzentrierter H_2SO_4 gibt die Verbindung eine kornblumenblaue Farbreaktion. Die Isonitril-Reaktion ist positiv, was auf das Vorliegen einer freien primären Amino-Gruppe schließen läßt. Die aus Alkohol umkrstallisierte Substanz verliert beim Trocknen über P_2O_5 bei 100° und 10 mm 14,8 Gewichtsprozente, und auch die Farbe schlägt von Orange nach Braungelb um. Sie hat nunmehr die Konstitution $C_{16}H_{14}ON_4$ und stellt kein Flavazol-Derivat dar, sondern lediglich ein Vorkondensationsprodukt.

5,124 mg Sbst.: 12,980 mg CO_2; 2,450 mg H_2O
2,994 mg Sbst.: 0,528 ccm N; 21°; 755 mm
$C_{16}H_{14}ON_4$ (278,1) ber. C 69,04; H 5,08; N 20,15
gef. C 69,13; H 5,35; N 20,34
120 mg Sbst. verloren über P_2O_5, 100°, 10 mm — 17,8 mg
1 Mol. Alkohol ber. 14,2; gef. 14,8

Bei längerer Einwirkung von Eisessig auf das Amin entsteht eine karminrote Substanz, die in Nadeln kristallisiert und mit dem im vorigen Versuch beschriebenen Anil keine Depression im Schmelzpunkt zeigt. Sie enthält keinen Kristalleisessig und wandelt sich beim Umkristallisieren aus Äthanol wieder in die orangerote Form zurück. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine kristallographische Modifikation.

3,207 mg Sbst.: 0,554 ccm N; 24,5°; 759 mm
$C_{16}H_{14}ON_4$ (278,1) ber. N 20,15; gef. 19,82

Darstellung des 1-Phenyl-3-methyl-flavazol XLIII.

Durch Reihenversuche wurden folgende optimalen Bedingungen für die Bildung von XLIII herausgefunden.

1,2 g XLV werden in der 10fachen Menge Eisessig gelöst und unter Rückfluß erhitzt. Nach kurzem Kochen erfolgt Ausscheiden der obenerwähnten roten Nadeln, die bald das ganze Gefäß erfüllen. Im Laufe von 2 Stunden verschwinden diese Nadeln, wobei auch die Farbe der Lösung von Karminrot nach Braunrot umschlägt. Die H_2SO_4 zeigt eine violette Mischfarbe. Diese ist nach 4 Stunden nur noch schwachviolett und nach weiteren 2 Stunden tritt dieselbe rote Farbreaktion auf wie bei anderen Flavazolen. Nun unterbricht man das Erhitzen und läßt abkühlen. Man erhält so 0,4—0,5 g gelber Nadeln, welche bei 130 ° schmelzen. Die Verbindung ist leichtlöslich in Chloroform. Diese Lösung zeigt auch die typische Flavazolfluoreszenz. Die Verbindung ist ferner leichtlöslich in Benzol, Essigester und Eisessig, weniger in Methanol und Äthanol. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus der 50fachen Menge Methanol erhält man sie in prachtvollen langen, gelben Nadeln, welche ohne Zersetzung bei 133,5—134 ° schmelzen.

5,283 mg Sbst.: 14,300 mg CO_2; 2,320 mg H_2O
2,347 mg Sbst.: 0,434 ccm N; 21 °; 762 mm
$C_{16}H_{12}N_4$ (260,1) ber. C 73,81; H 4,65; N 21,54
gef. C 73,85; H 4,91; N 21,53

Da die Ausbeuten nach der Eisessigmethode nicht mehr als höchstenn 60 % d. Th. betrugen und mindestens 6stündiges Erhitzen nötig war, wurde der Ringschluß mittels n-NaOH bewirkt. Die dunkelrote Lösung hellt sich hierbei beim Erwärmen fast augenblicklich auf; beim Sieden erfolgt vollständige Lösung und die Farbe schlägt nach Gelb um, gleichzeitig trübt sich die Lösung. Man unterbricht das Erwärmen und kühlt ab. Nunmehr kristallisiert das Methyl-flavazol in fast theoretischer Ausbeute aus. Schmelzpunkt 130 °. H_2SO_4-Reaktion rot.

Oxydation der Methyl-Gruppe im 1-Phenyl-3-methyl-flavazol XLIII.

1. Oxydation des 1-Phenyl-3-methyl-flavazols mit $KMnO_4$.
   0,52 g Methyl-flavazol XLIII wurden in 50 ccm trocknem Aceton gelöst und mit 0,632 g $KMnO_4$ versetzt, welches in einer besonderen Apparatur laufend in kleinen Portionen hinzugegeben wurde. Nach 2 Stunden war das $KMnO_4$ zu MnO_2 reduziert. Die erwartete Flavazol-carbonsäure konnte aber nicht isoliert wer-

den. Bei der Aufarbeitung konnten lediglich noch geringe Mengen des Ausgangsmaterials zurückgewonnen werden.

2. Oxydation des 1-Phenyl-3-methyl-flavazols mit CrO_3.
0,260 g XLIII wurden in 5 ccm Eisessig gelöst. Hierzu wurden 0,2 g CrO_3, welche in 10 ccm Eisessig gelöst waren, portionsweise hinzugegeben. Die Mischung wurde bis zur grünen Farbe am Rückfluß gekocht. Auch dieses Mal konnte außer geringen Mengen des Ausgangsmaterials keine Flavazol-carbonsäure isoliert werden.

3. Oxydation der CH_3-Gruppe im 1-Phenyl-3-methyl-flavazol mittels Chromylchlorids nach der Methode von E t a r d.[36])
0,52 g XLIII werden in 3 ccm CS_2 gelöst. Hierzu gibt man langsam eine Lösung von 0,62 g Chromyl-chlorid in 2 ccm CS_2. Unter Erwärmen scheidet sich programmäßig eine amorphe schokoladenbraune Additionsverbindung ab. Bei starker Erwärmung muß nötigenfalls gekühlt werden. Nach 1 Stunde wird die ausgeschiedene Substanz abgesaugt und mit CS_2 gewaschen. Sie liegt dann in einer fast quantitativen Menge vor, nämlich 1,10 g. Die braune Verbindung wird, wie erwartet, durch Eiswasser zersetzt; man kommt aber zu besser kristallisierten Aggregaten, wenn man für die Zersetzung eiskalten Alkohol verwendet. Hierbei tritt Ausflockung eines gelben Niederschlages ein, der genau 50 Gewichtsprozente der braunen Additionsverbindung ausmacht. Aus der alkoholischen Lösung wird unverändertes Methyl-flavazol gewonnen. Die somit erhaltene Verbindung stellt nicht den erwarteten Flavazolaldehyd dar, sondern eine bisher unbekannte Verbindung, deren Konstitution nicht weiter aufgeklärt wurde. Lediglich seien die Eigenschaften angeführt. Die Verbindung ist schwerlöslich in alipathischen Alkoholen, unlöslich in Essigester, Aceton, Benzol, Pyridin und Eisessig und löst sich nur in der Wärme in Nitrobenzol und Benzylalkohol; aus dem letzteren kann sie bequem umkristallisiert werden und schmilzt dann bei 356,5—358 ° ohne vorherige Verfärbung und ohne Zersetzung. Schon vorher tritt aber eine merkliche Sublimationstendenz auf. Aus Benzylalkohol kristallisiert sie in großen, gelben Nadeln. Die H_2SO_4-Reaktion läßt auf ein Flavazol-Derivat schließen. Sie zeigt Fluoreszenz, ist indifferent in der Hitze gegen Phenylhydrazin und verändert sich nicht, wenn man Acetanhydrid auf sie einwirken läßt. Die Elementaranalyse stimmt am besten auf den Tetra-(1-phenyl-flavazolyl-3)-diäthyläther.

4,653 mg Sbst.: 12,475 mg CO_2; 1,770 mg H_2O
3,033 mg Sbst.: 0,547 ccm N; 21 °; 766 mm
$C_{64}H_{42}ON_{16}$ (1050,5) ber. C 73,11; H 4,03; N 21,34
gef. C 73,14; H 4,26; N 21,15

Oxydation der CH_3-Gruppe zur Aldehyd-Gruppe mittels SeO_2.[38]) 0,260 g XLIII wurden in 15 ccm Xylol gelöst und mit 0,15 g SeO_2 unter Rückfluß über Nacht erhitzt. Am nächsten Morgen war am Boden eine sehr geringe Menge von schwarzem Selen abgeschieden, die Lösung zeigte aber nicht die geringsten Reduktionswirkungen, und auch mittels Phenylhydrazin ließ sich der gesuchte Aldehyd XXV nicht isolieren.

4. Bromierung des 1-Phenyl-3-methyl-flavazols.
0,26 g Methyl-flavazol wurden in 5 ccm Eisessig gelöst und mit einem Überschuß von Brom am Rückfluß einige Zeit erwärmt. Die Lösung färbt sich augenblicklich dunkelrot, und beim Abkühlen flockt eine dunkelrote Verbindung aus. Die weitere Untersuchung zeigte aber, daß es sich um eine lockere Brom-Additionsverbindung handelt, da diese bereits durch Alkohol in der Kälte zersetzt wird, unter Regenerierung des Ausgansmaterials.
5. Behandeln des Methylflavazols mit Benzaldehyd.
0,20 g Methylflavazol werden in 2,6 ccm Benzaldehyd gelöst und mit 5,2 ccm Acetanhydrid versetzt. Die Mischung wird 15 Stunden unter Rückfluß in schwachem Sieden gehalten, ohne daß dabei Reaktion eintritt. Es tritt nur eine schwache Rotfärbung der Lösung ein, und man gewinnt bei der Aufarbeitung keine Benzyliden-Verbindung, sondern nur unverändertes Ausgangsmaterial.

1-Phenylflavazol LII.

0,11 g Carbonsäure XXXVII werden im Vakuum (16 mm) vorsichtig auf etwa 260 ° erwärmt. Es tritt Gasentwicklung ein, und es sublimiert eine gelbe Substanz an den Kühlzapfen des Sublimationsröhrchens, die durchweg auskristallisiert. Das Rohprodukt, welches etwas heller gefärbt ist als die Carbonsäure, schmilzt bei 144—145 °. Die Ausbeute beträgt 55 mg. Es ist im Gegensatz zum Ausgangsmaterial leichter löslich in Alkohol und Eisessig und läßt sich daraus umkristallisieren. Ferner ist sie leichtlöslich in Benzol und Essigester. Die mehrmals, zuletzt aus 50 % Essigsäure umkristallisierte reine Verbindung schmilzt bei 152,5—153,5 ° und bildet sehr lange dünne Nadeln, welche in Chloroform fluoreszieren.

1-Phenylflavazol ist ein verhältnismäßig stabiler Heterocyclus, er läßt sich ohne Zersetzung im Vakuum sublimieren und verhält sich auch in der Siedehitze indifferent gegen Brom-Eisessig.

4,988 mg Sbst.: 13,370 mg CO_2; 1,820 mg H_2O
2,012 mg Sbst.: 0,398 ccm N; 26 °; 765 mm
$C_{15}H_{10}N_4$ (246,1) ber. C 73,14; H 4,09; N 22,77
gef. C 73,10; H 4,08; N 22,72

1-Phenyl-5-pyrazolon-4-carbonsäureäthylester XLIX.

Obwohl genau nach der Vorschrift von Claisen[40]) gearbeitet wurde, erhielt man den Pyrazolon-carbonsäureäthylester in einer Modifikation, welche bei 104 ° schmilzt anstatt bei 119 °. Sie läßt sich auch durch Umkristallisieren aus Benzin nicht in die hochschmelzende verwandeln. Allerdings schmilzt die rekristallisierte Schmelze beim nochmaligen Erhitzen bei 116 °. Durch Behandeln mit absol. Alkohol, dem Spuren von NaOH beigefügt sind, wandelt sich allerdings die Modifikation 104 ° in die hochschmelzende um. Ebenso läßt sich leztere durch Umkristallisieren aus Benzin in die nedrigschmelzende überführen. Zu erwähnen wäre noch, daß sich die beiden Formen auch noch im Kristallbau unterscheiden. Die Modifikation 104 ° bildet kleine Tafeln, während die Modifikation 119 ° in langen verfilzten Nadeln kristallisiert.

0,1062 g Sbst.: 0,2412 g CO_2; 0,0488 g H_2O
$C_{12}H_{12}O_3N_2$ (232,11) (104 °) ber. C 62,04; H 5,21
gef. C 61,94; H 5,14

1-Phenyl-4,5-dioxo-pyrazolin L.

Zur siedenden Lösung von 1,5 g Nitrosodimethylanilin in 10 ccm Alkohol, dem wenig Soda zugefügt ist, wird portionsweise unter Erwärmen eine Lösung von 1,6 g 1-Phenyl-pyrazolon in 8 ccm Alkohol zugegeben. Es tritt sehr lebhaftes Sieden ein. Nach etwa 20 Minuten wird die Lösung, die inzwischen sehr dunkel und zähe geworden ist, vom Wasserbade genommen und, gut gekühlt, 15 Stunden sich selbst überlassen. Auf dem Boden ist nunmehr ein schwarzer, zäher Sirup abgeschieden, während die Lösung tiefdunkelrot gefärbt ist, also gleich wie beim Methylhomologen. Nach Abdampfen des Alkohols wird der zurückgebliebene Sirup mit Äther durchgeknetet, wobei er größtenteils durchkristallisiert. Der Kristallbrei, der nicht weiter gereinigt wird, wird in 800—1000 ccm Äther gelöst und mit 200 ccm 5n-H_2SO_4 etwa 1 Stunde geschüttelt, bis die Farbe der Ätherschicht nicht mehr dunkelrotviolett, sondern braun geworden ist.

Die weitere Verarbeitung der Ätherlösung erfolgt analog derjenigen des Methylpyrazolons XLIXa (siehe Seite 80).

o-Amino-anilid des 1-Phenyl-5-pyrazolons LI.

Beim Versetzen der alkoholischen Lösung mit o-Phenylendiamin und 50 % Essigsäure kristallisiert beim Erwärmen schon nach einigen Minuten eine hellrote Substanz aus, und zwar in einer Ausbeute von 20%, berechnet auf die angewandte Menge von Pyrazolon.

Diese Verbindung ist im Gegensatz zum Methylhomologen (siehe Seite 77) sehr schwerlöslich in organischen Lösungsmitteln und wird nur von Benzylalkohol in der Hitze aufgenommen. Für das Umkristallisieren muß man die 200fache Menge Eisessig verwenden, worin sich die Substanz in der Hitze löst, beim geringsten Abkühlen jedoch in schön ausgebildeten roten, sternförmig angeordneten, schlanken Prismen kristallisiert. Schmelzpunkt der reinen Verbindung 274—274,5 °. Die Schwefelsäure-Farbreaktion ist kornblumenblau; beim Verdünnen mit Wasser färbt sie sich weinrot, und bei einiger Geschicklichkeit läßt sich der dunkelblaue Farbstoff (Halochromie) durch mäßiges Verdünnen und Anreiben zur Kristallisation bringen. Er scheidet sich in schön ausgebildeten dunkelblauen Nadeln ab, die an der Luft, wohl infolge von Hydrolyse, in undefinierte, braungelbe Aggregate übergehen.

Das Anil kristallisiert ohne Solvatalkohol und scheint überhaupt die energiereiche Verbindung des Methylhomologen darzustellen, nämlich diejenige, welche aus siedendem Eisessig kristallisiert, auch rot gefärbt ist und sich verhältnismäßig wenig in Eisessig löst. Das Anil löst sich in Alkalien mit roter Farbe, und beim Erwärmen tritt im Gegensatz zum Methylhomologen die Bildung von orangegelben Blättchen ein. Hierbei handelt es sich wahrscheinlich nur um eine lockere Additionsverbindung von NaOH an das Anil, da die Verbindung durch Wasser, Alkohol und verdünnten Mineralsäuren zersetzt wird, wobei das Ausgangsmaterial zurückgewonnen wird. Das Anil, welches bei 274 –274,5 ° unter Gasentwicklung schmilzt, ist eine sehr stabile Verbindung und läßt sich beispielsweise im Vakuum (16 mm, 260 °) unzersetzt sublimieren.

5,471 mg Sbst.: 13,690 mg CO_2; 2,320 mg H_2O
2,425 mg Sbst.: 0,449 ccm N; 23 °; 755 mm
$C_{15}H_{12}ON_4$ (264,1) ber. C 68,15; H 4,58; N 21,21
gef. C 68,28; H 4,75; N 21,20

1-Phenyl-flavazol aus LI.

Die Überführung des Anils LI in 1-Phenyl-flavazol nach der Sachsschen Methode (Eisessig) führte nicht zum Ziel, da sich das Anil als sehr resistent gegenüber siedendem Eisessig erwies.
Der Ringschluß wurde vielmehr durch das NaOH-Verfahren durchgeführt.

0,264 g LI werden in 30 ccm n-NaOH suspendiert und unter Rückfluß erhitzt. Es tritt anfangs Lösung ein, dann bemerkt man Ausscheiden des obenerwähnten Na-Salzes, und mit der Zeit zeigten sich auch hellgelbe, lange Nadeln. Es wurde solange gekocht, bis unter dem Mikroskop keine orangegelben Blättchen, sondern nur gelbe Nadeln vorhanden waren und die Lösung eine rein gelbe Farbe angenommen hatte. Jetzt war auch die H_2SO_4-Reaktion rein rot. Für diese Umsetzung war eine Erhitzungsdauer von 48 Stunden nötig. Neben den langen gelben Nadeln konnten anfangs vereinzelte kleine, weiße Tafeln bemerkt werden, die sich in der letzten Phase der Reaktion rasch vermehrten. Da die Ausbeute 0,32 g beträgt, handelt es sich wahrscheinlich hierbei um Na-Salze, die vielleicht infolge oxydativer Nebenprozesse gebildet sein könnten. Hierzu ist noch zu bemerken, daß aus den Mutterlaugen, d. h. nach Abfiltrieren des 1-Phenylflavazols, ein in gelben Nadeln kristallisierendes Flavazolderivat isoliert werden konnte. Auch hierbei handelt es sich um ein Na-Salz, dem auf Grund seiner leichten Löslichkeit in Wasser vielleicht die Struktur eines Flavazolol-Salzes zugeschrieben werden kann, LIIa.

Durch Behandeln des abfiltrierten Reaktionsproduktes mit 1/2n-HCl wird die weiße Substanz weggelöst, so daß nur noch 1-Phenylflavazol übrig bleibt, das zwecks Abtrennung von der oben beschriebenen unschmelzbaren Na-Verbindung und zwecks Reinigung am besten der Sublimation unterworfen wird.

Hierbei genügt bei einem Vakuum von 16 mm eine Temperatur des Bades von 160—170 °. Nach 4 Stunden ist die Sublimation beendet. Man kommt mit bedeutend kürzerer Zeit aus, wenn man höhere Temperaturen wählt, doch ist das schonendere Verfahren vorzuziehen, da man auf diese Weise schon sehr reine Produkte erhält, die nach einmaligem Umkristallisieren aus 50% Essigsäure den richtigen Schmelzpunkt von 152,5—153 ° haben.

Das so hergestellte synthetische 1-Phenyl-flavazol erwies sich in Farbe, Löslichkeitsverhältnissen, H_2SO_4-Reaktion und Kristallform vollkommen identisch mit dem 1-Phenyl-flavazol, welches durch

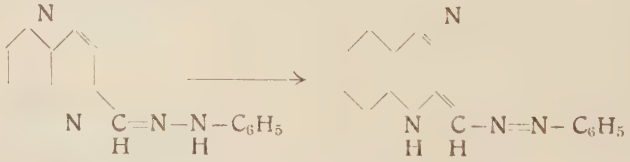
Abbau aus Tetraoxybutylchinoxalin und Phenylhydrazin gewonnen werden konnte. Hierdurch ist auch die Konstitution des 1-Phenylflavazols endgültig bewiesen.

I. 2,131 mg Sbst.: 0,417 ccm N; 26,5 °; 765 mm
II. 2,050 mg Sbst.: 0,393 ccm N; 22,5 °; 780 mm
$C_{15}H_{10}N_4$ (246,1) ber. N 22,77; gef. I. 22,42; II. 22,73.

III. Versuche zum Reaktionsmechanismus.

Einwirkung von Phenylhydrazin auf Chinoxalinaldehyd IV.

0,32 g Chinoxalinaldehyd (Schmelzpunkt 109 °), dargestellt nach A. Müller[10]) wurden in 15 ccm Wasser gelöst und mit 0,6 ccm 50 % Essigsäure und 0,6 g Phenylhydrazin versetzt. Die Mischung wurde in CO_2-Atmosphäre auf dem Wasserbade erwärmt. Schon nach kurzer Zeit schieden sich kanariengelbe Prismen ab, die sich nicht weiter veränderten, obwohl 16 Stunden erwärmt wurde. Es handelt sich hierbei um das Phenylhydrazon des Chinoxalinaldehyds,[38]) welches aber bisher immer als goldgelb bezeichnet wurde. Tatsächlich geht die oben beschriebene hellgelbe Form beim Umkristallisieren aus Eisessig in eine orangegelbe Modifikation über (wahrscheinlich Azoform).



Die dunkle Modifikation verändert sich nicht, wenn man sie über P_2O_5 bei 100 ° und 16 mm trocknet. Allerdings tritt beim Erhitzen auf etwa 160 ° ein Farbumschlag nach hellgelb ein (Umwandlungspunkt). Ab 200 ° ist die Substanz aber wieder dunkel gefärbt, um schließlich bei 227 ° zu schmelzen. Sie zeigt keine Depression im Gemisch mit der hellgelben Modifikation, welche sich unverändert aus Isopropylalkohol umkristallisieren läßt. Beim Umkristallisieren der orangefarbenen Modifikation aus Isopropylalkohol erhält man allerdings wiederum die hellgelbe Form.

Beide Modifikationen geben beim Behandeln mit Alkali tiefrote Lösungen und beim Behandeln mit Zink + Eisessig violette Farbtöne, die durch Luftsauerstoff entfernt werden.

Einwirkung von Methyl-phenylhydrazin auf 1-Phenyl-3-trioxypropylflavazol LX.

Eine Mischung von 2,2 g Tetraoxybutylchinoxalin, 5,2 g Methylphenylhydrazin und 2,9 g Eisessig wurden in 150 ccm Wasser 24 Stunden am Rückfluß in CO_2-Atmosphäre erhitzt. Mit der Zeit setzt eine Verfärbung der Lösung ein, ohne daß sich Kristalle ausscheiden. Trotz intensivster Aufarbeitung konnte später keine kristallisierende Substanz erhalten werden, sondern es verblieb nur ein schmieriger Sirup.

Einwirkung von Reduktionsmitteln auf Chinoxalinaldehyd IV.

158 mg des Aldehyds wurden in 2 ccm Eisessig gelöst. Hierzu wird ein Körnchen gran. Zink gegeben und vorsichtig erwärmt. Die Lösung färbt sich rot, und es kristallisieren dunkelrote, lange Nadeln aus der siedenden Lösung. Die Ausbeute ist optimal nur 50% d. Th., wobei etwa 5—6 Minuten erwärmt werden muß. Eine längere Erhitzungszeit führt wieder zu schlechteren Ausbeuten. Die neue Verbindung, die unlöslich ist in alipathischen Alkoholen, Benzol, Eisessig, löst sich lediglich in der Wärme in Benzylalkohol, woraus sie in schönen, roten Nadeln kristallisiert, welche bei 248—250 ° unter gleichzeitiger Zersetzung schmelzen. Bei etwa 160 ° ist eine Verfärbung der Substanz nach Braunviolett eingetreten, welche stetig zunimmt. Die H_2SO_4-Farbreaktion ist violett. Beim Behandeln mit Eisessig treten schwarzviolette Kristalle auf, die bei weiterem Erhitzen farblos werden. Die Verbindung verhält sich vollkommen indifferent gegenüber Phenylhydrazin. Versucht man sie mittels Zinkstaubs anstatt gran. Zinks darzustellen, so wird anscheinend diese Zwischenstufe schnell durchschritten; denn man erhält farblose Kristalle, die nicht weiter untersucht wurden.

4,858 mg Sbst.: 12,180 mg CO_2; 1,700 mg H_2O
2,148 mg Sbst.: 0,322 ccm N; 23 °; 780 mm
n x ($C_9H_6ON_2$) (158,07) ber. C 68,33; H 3,83; N 17,73
gef. C 68,42; H 3,92; N 17,78

Eine Molekulargewichtsbestimmung nach R a s t konnte wegen der Unlöslichkeit der Verbindung in Kampher einerseits und wegen der Veränderungen, die bei 160 ° sich vollziehen, andererseits nicht durchgeführt werden. Lediglich wurde besagte Verbindung der Einwirkung von Acetanhydrid ausgesetzt.

0,1 g der roten Verbindung wurde in 5 ccm Acetanhydrid erhitzt. Zuerst verhält sich die Verbindung passiv, erst nach etwa 10 Minuten

tritt eine Lösung ein und sie färbt sich nunmehr dunkel (schwarzviolett). Dann tritt allmählich eine Aufhellung der Farbe ein, und nach 20 Mniuten ist die Lösung hellrot geworden. Sie verändert sich nicht weiter. Beim Abkühlen kristallisiert in schönen, länglichen, sternförmig angeordneten Prismen eine gelbe Verbindung aus, welche leichter löslich ist in Alkoholen als das Ausgangsmaterial. Durch Umkristallisieren aus n-Propanol bringt man den Schmelzpunkt auf 214—215 °.

Beim Umkristallisieren aus Eisessig verschwindet die gelbe Farbe, und es kristallisiert nunmehr eine rein weiße Substanz aus, und zwar im Gegensatz zu der gelben in feinen, weißen Nadeln, die aber wahrscheinlich Kristalleisessig besitzen; denn die Verbindung ergab beim Trocknen im Hochvakuum eine Gewichtsabnahme von 20 Gewichtsprozenten. Die H_2SO_4-Reaktion dieser wie auch der gelben Acetylverbindung ist genau die gleiche wie die der Ausgangssubstanz, während Chinoxalinaldehyd keine Farbreaktion zeigt. Die Aufklärung dieser merkwürdigen Reaktionen bleibt einer späteren Untersuchung vorbehalten.

LEBENSLAUF

Ich, Gabriel-Arthur Melkonian-Melkonoff, wurde am 20. Februar 1916 als Sohn des Industriellen Michael Melkonian-Melkonoff und seiner Ehefrau Susanne, geb. Katschkurusoff, in Rostow am Don in Südrußland geboren. Infolge der russischen Revolution, die meine Eltern zwang, Rußland zu verlassen, kam ich über die Balkanländer nach Deutschland, das ich seitdem als meine zweite Heimat betrachte. In Berlin besuchte ich anfangs von 1923 bis 1925 die Volksschule Albertstraße. Ab 1925 lebe ich in Hamburg, wo ich nach kurzem Besuch der Volksschule Breitenfelder Straße Ostern 1927 in das damalige Heinrich-Hertz-Gymnasium eintrat, um es nach neunjähriger Schulzeit mit dem Reifezeugnis zu verlassen. Ab 1936 studierte ich Chemie als Hauptfach, und zwar an der Hansischen Universität. Im Jahre 1938 bestand ich mein erstes und im Jahre 1939 mein zweites Verbandsexamen. Durch den Krieg, der im Herbst 1939 die Hansische Universität zwang, ihre Pforten zu schließen, ging ich nach Berlin, um dort meine Doktorarbeit zu machen. Ab 1. November 1939 bis zum 1. Januar 1941 war ich mit der Ausführung dieser Arbeit beschäftigt.